FACULTE DE MEDECINE PARIS-OUEST

ANNÉE 1972

N° 32

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Dominique SERVIER épouse BOGAÏEVSKY
née le 22 janvier 1946 à Neuilly-sur-Seine
Ancienne Externe des Hopitaux de Paris
Attachée-assistante au département de Pharmacologie
de la Faculté Broussais-Hôtel-Dieu

Présentée et soutenue publiquement le

Contribution à l'étude d'un diurétique nouveau : le chloro-4N-(méthyl-2 indolinyl) sulfamoyl-3 benzamide ou 1520 S

Président : Mr. J.C. LEGRAND, professeur

FACULTE DE MEDECINE PARIS-OUEST

ANNÉE 1972 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Dominique SERVIER épouse BOGAÏEVSKY
née le 22 janvier 1946 à Neuilly-sur-Seine
Ancienne Externe des Hopitaux de Paris
Attachée-assistante au département de Pharmacologie
de la Faculté Broussais-Hôtel-Dieu

Présentée et soutenue publiquement le

Contribution à l'étude d'un diurétique nouveau : le chloro-4N-(méthyl-2 indolinyl) sulfamoyl-3 benzamide ou 1520 S

Président : Mr. J.C. LEGRAND, professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur J.C. LEGRAND

Il nous a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse, et nous le prions de croire à l'assurance de nos sentiments respectueusement dévoués.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549227_0045

A Monsieur le Professeur H. SCHMITT

Il nous a accueilli dans son laboratoire et nous a ouvert l'esprit à la pharmacologie avec la plus grande patience et la plus grande bienveillance.

Nous l'assurons de notre profonde reconnaissance et de notre très grand respect.

A mes Maîtres d'Externat :

- Monsieur le Professeur L. LEGER
- Monsieur le Professeur E. AZERAD
- Monsieur le Docteur P. UHRY
- Monsieur le Professeur J. LOEPER
- Monsieur le Docteur CHOMETTE
- Monsieur le Docteur J. SCHERRER
- Monsieur le Docteur R. PERROT

A TOUS LES MIENS

TABLE DES MATIERES

Pages

- AVANT-PROPOS 1

- CHAPITRE I 2

  Notions de physiologie rénale en rapport avec l'étude des diurétiques

- CHAPITRE II 14

  Bases logiques du traitement par les diurétiques et place des Benzothiadiazines parmi les diurétiques à polarisation sodique

- CHAPITRE III 28

  Essentiel pharmacologique

- CHAPITRE IV 48

  Etude d'efficacité, de durée et de délai d'action du 1520 SE administré en une prise unique de 40 mg

- CHAPITRE V 56

  Etude approfondie de l'action du 1520 SE (20 mg per os) en aigu et en sub-chronique

- CHAPITRE VI 79

  Etude du 1520 SE chez des malades présentant une hypertension artérielle

- CHAPITRE VII 109

  Etude du 1520 SE chez le cardiaque décompensé

- CHAPITRE VIII 121

  Comparaison des effets du 1520 SE et d'un diurétique commercialisé : le Furosémide

- CONCLUSION 159

- BIBLIOGRAPHIE 162

AVANT-PROPOS

- Depuis la découverte de l'Acétazolamide en 1950, la pharmacologie des diurétiques a fait d'immenses progrès. Le nombre des diurétiques va croissant et la responsabilité du médecin croît avec l'efficacité des nouveaux produits mis à sa disposition. Cependant, la quantité considérable de renseignements accumulés par les physiologistes et les pharmacologues est telle que l'utilisation des différents diurétiques est devenue d'une logique plus claire et vérifiable par l'observation clinique et biologique quotidienne.

- Notre propos ici est de présenter certains travaux effectués sur un diurétique nouveau, sulfamidé, non thiazidique : le Chloro - 4 N - (Méthyl - 2 Indolinyl) - Sulfamoyl - 3 Benzamide ou 1520 SE.

  Les études cliniques présentées ici portent sur une centaine de sujets qui se répartissent en trois grandes catégories : normaux au point de vue cardiaque et fonctionnel rénal, hypertendus, insuffisants cardiaques.

  Les effets biologiques du produit ont été particulièrement étudiés et à ce propos, il a paru très intéressant d'étudier un point important du problème des effets secondaires de l'administration de la plupart des diurétiques : l'hyperaldostéronisme secondaire.

CHAPITRE I

NOTIONS DE PHYSIOLOGIE RENALE EN RAPPORT AVEC L'ETUDE DES DIURETIQUES

Le rein maintient constant le volume et la composition du milieu intérieur par deux mécanismes essentiels :

- filtration glomérulaire
- réabsorption et secrétion tubulaires.

I) La filtration glomérulaire

Le rôle du glomérule est d'ultrafiltrer le plasma.
La filtration glomérulaire est la conséquence de la Pression s'exerçant sur la capsule de Bowman ; elle est égale à la pression hydrostatique sanguine dans les capillaires glomérulaires (P_h, qui dépend de la pression de perfusion du rein) diminuée de la somme de deux contre-pressions :

- pression oncotique ($P_{onc.}$), exercée par les protéines plasmatiques
- pression intracapsulaire (P_i) qui est la pression du liquide intra-tubulaire.

Pression de filtration = $P_h - (P_{onc.} + P_i)$

La filtration est bien sur fonction également du nombre de glomérules fonctionnels et de la perméabilité de la membrane glomérulaire.

La filtration glomérulaire fournit un ultrafiltrat du plasma sanguin c'est-à-dire un liquide de composition sensiblement la même que celle du plasma mais pratiquement dépourvu de grosses molécules protéiques : le poids moléculaire limite est celui de l'Albumine : 60.000
La filtration glomérulaire est de 125 ± 30 ml/minute.

On mesure la filtration glomérulaire par le calcul de la clearance de substances qui ne sont ni réabsorbées ni sécrétées par

le tubule, qui ne sont pas liées aux protéïnes plasmatiques, qui sont totalement ultrafiltrables et physiologiquement inertes, telles que l'Inuline ou la Créatinine endogène. Ces substances sont éliminées par un processus purement physique de filtration sans modification ultérieure au cours de leur parcours des différents segments du Néphron.

La clearance d'une substance exprime le volume de plasma (ml) que le rein est capable de débarrasser en une minute de cette substance ; c'est le rapport entre le débit urinaire par minute et la concentration plasmatique de la substance :

$$C = \frac{U.\dot{V}}{P}$$

C = clearance en ml/minute
U = concentration de la substance dans l'urine en mg/ml
$\dot{V}$ = débit urinaire en ml/mn
P = concentration plasmatique de la substance en mg/ml

II) Les fonctions tubulaires

On rattache actuellement à la réabsorption active du sodium le mécanisme de nombreuses fonctions rénales. On admet en particulier que la sécrétion tubulaire d'ions K^+ et H^+ et la régulation de l'excrétion urinaire d'eau libre dépendent essentiellement de ce transfert tubulaire de sodium.

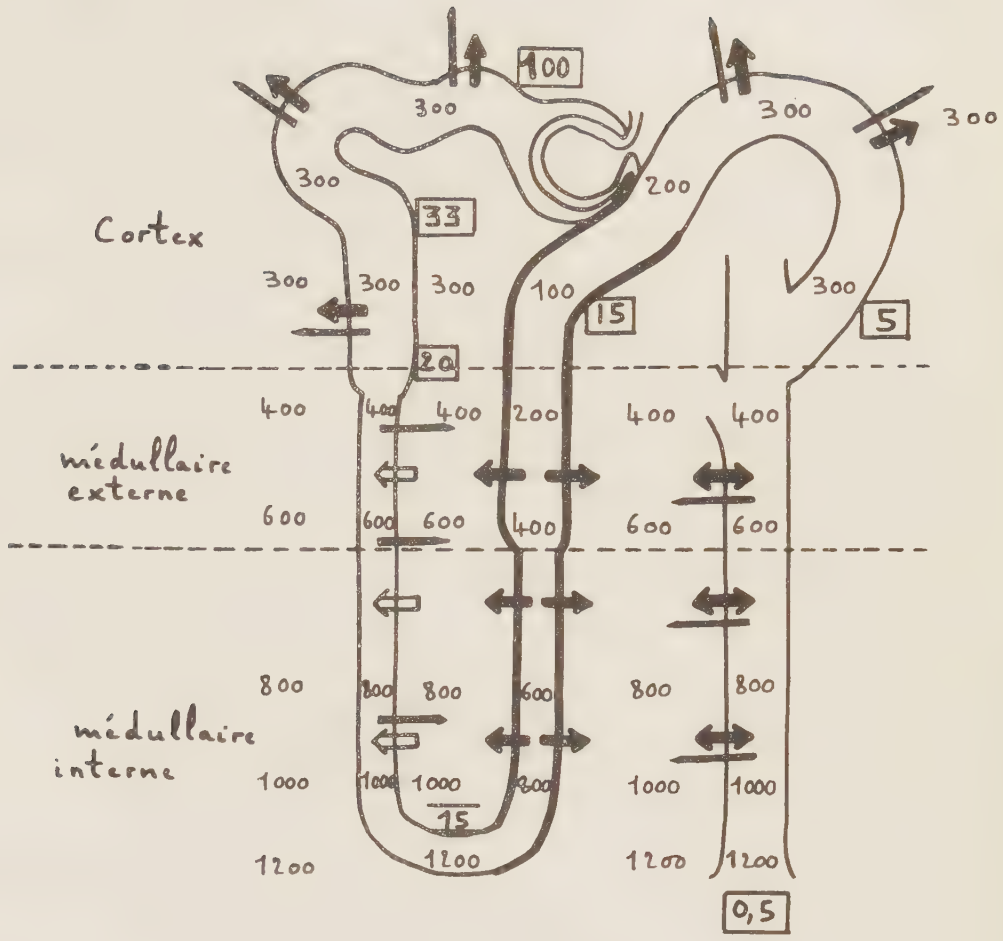
A) EXCRETION DE L'EAU ET DU SODIUM

1) Etude des phénomènes à chaque niveau du tubule

(voir schéma I page suivante)

- Tubule proximal :

- le sodium est réabsorbé activement, contre un gradient électro-chimique existant entre lumière tubulaire et tissu interstitiel, l'énergie nécessaire étant fournie par l'ATP avec intervention d'une ATP ase membranaire stimulée par les ions Na^+ (et K^+)



SCHEMA I - Echanges d'eau et transports actifs ou passifs du sodium en hydropénie (selon Pitts)

- *Transports de Na : ➡ actif, ⇨ passif*
- *Diffusion passive de l'eau : ——*
- *Echanges de Na contre K et H ↔*
- *Les chiffres non encadrés sont les osmolalités en milliosm./l*
- *Les chiffres encadrés représentent le pourcentage du filtrat glomérulaire restant dans le tubule à chaque niveau.*

Cette réabsorption active du sodium est la force motrice des autres phénomènes de réabsorption à ce niveau.

- l'anion chlore Cl^- est réabsorbé passivement en suivant le gradient électrique créé par la réabsorption du sodium chargé positivement.

- l'eau suit passivement la réabsorption du sodium et du chlore, si bien que dans tout le tube contourné proximal le fluide intratubulaire est isotonique au plasma.

- l'urée est réabsorbée passivement en suivant le gradient de concentration créé par la réabsorption de l'eau.

● Branche descendante de l'anse de Henle

L'osmolarité de l'interstitium médullaire hypertonique s'équilibre avec celle du fluide intratubulaire : il existe dans la branche descendante une hypertonie croissante, maximale à la boucle de l'anse.

Cet équilibre s'effectue par deux mécanismes :

- diffusion de l'eau hors de la branche descendante
- et surtout diffusion passive de sodium et d'urée de l'interstitium vers la lumière tubulaire.

● Branche ascendante de l'anse de Henle

C'est là qu'a lieu le phénomène princeps du mécanisme de dilution-concentration de l'urine, par réabsorption de sodium et de chlore, sans réabsorption d'eau car cette branche est imperméable à l'eau.

Dans le segment grêle (médullaire interne) le liquide intratubulaire devient probablement isotonique et dans le segment large (médullaire externe) il devient hypotonique.

Au total ce mécanisme crée une hyperosmolarité du tissu interstitiel médullaire et une disparition progressive de l'hypertonie, allant jusqu'à l'hypotonie.

Ce mécanisme est responsable des phénomènes de concentration ayant lieu dans la branche descendante de Henle.
Ce système multiplicateur à contre-courant crée ainsi un gradient osmolaire cortico-médullaire, consistant en une concentration croissante du sodium (et de l'urée, par un mécanisme inconnu) de la corticale vers la papille.

● Segment cortical de dilution

L'hypotonie est encore accentuée dans ce segment du tubule, situé entre la jonction cortico-médullaire et l'appareil juxtaglomérulaire. Ce segment continue à être imperméable à l'eau et à rejeter le sodium vers l'interstitium. Le liquide tubulaire est donc fortement hypotonique à son arrivée dans le tubule distal.

● Tubule distal et tube collecteur

Les phénomènes sont différents suivant l'état d'hydratation du sujet.

- En état d'hydropénie : les tubes distal et collecteur sont rendus perméables à l'eau par la présence d'ADH.

Dans le tube distal, le fluide intratubulaire se rapproche de l'isotonie par réabsorption d'eau, bien que le sodium continue à être réabsorbé

Dans le tube collecteur, le fluide intratubulaire devient isotonique puis hypertonique car le tube collecteur étant perméable à l'eau et l'interstitium hypertonique, l'osmolarité du liquide intratubulaire s'équilibre avec celle de l'interstitium par réabsorption d'eau libre. Le débit d'eau libre réabsorbé est appelé Tc H_2O ou clearance négative de l'eau libre, c'est la quantité d'eau pure qu'il faut rajouter par minute à l'urine finale pour la rendre isotonique au plasma. Le Tc H_2O représente le transport maximal de l'eau du tube collecteur vers l'interstitium médullaire et est donc fonction de

l'importance du gradient de concentration cortico-médullaire ; le Tc H_2O est donc un reflet indirect de la quantité de sodium réabsorbé au niveau de la portion médullaire du segment diluant (branche ascendante de Henlé) et non de la quantité de sodium réabsorbé par le segment cortical de dilution.

- En absence d'ADH (surcharge hydrique) : l'hypotonie du fluide intratubulaire à la sortie de la branche ascendante est maintenue jusqu'à la papille. On obtient une urine terminale d'osmolarité inférieure à l'osmolarité du plasma et d'un très grand volume (jusqu'à 15 % du filtrat glomérulaire). On appelle clearance positive de l'eau libre (C_{H_2O}) la quantité d'eau pure qu'il faut retirer par minute de l'urine finale pour rendre celle-ci isotonique au plasma. L'urine devenant hypotonique dans le segment de dilution, la grandeur de cette clearance est proportionnelle.

- Le calcul de la clearance de l'eau libre a donc un grand intérêt dans l'étude du lieu d'action d'un diurétique. Pour cela, il faut d'abord déterminer la clearance osmolaire en mesurant le débit urinaire $\dot{V}$ (ml/mn), l'osmolarité plasmatique P_{osm} (milliosmoles/litre) et l'osmolarité urinaire U_{osm} (milliosmoles par litre).

La clearance osmolaire (ml/mn) est :

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \cdot \dot{V}}{P_{osm}}$$

La clearance osmolaire est le volume virtuel de plasma épuré de toute substance ayant une activité osmotique en une minute

• En état de surcharge hydrique on a $C_{osm} < \dot{V}$ et la clearance de l'eau libre (ml/mn) est positive :

$$C_{H_2O} = \dot{V} - C_{osm}$$

En état d'hydropénie on a $C_{osm} > \dot{V}$ et la clearance de l'eau libre est négative :

$$T_c H_2O = C_{osm} - \dot{V}$$

- Au total :

• Si un diurétique agit sur le segment médullaire de dilution, il augmente la clearance osmolaire et diminue à la fois la C_{H_2O} et le $T_c H_2O$.

• Si un diurétique agit sur le segment cortical de dilution, il augmente la clearance osmolaire, diminue la C_{H_2O} et ne modifie pas le $T_c H_2O$.

• Si un diurétique agit au niveau du tubule proximal, la clearance osmolaire, C_{H_2O} et $T_c H_2O$ sont augmentés. Ces deux dernières augmentations résultent du fait que les mécanismes de concentration et de dilution du rein reçoivent plus de sodium et peuvent donc en réabsorber plus.

2) Divers mécanismes régulateurs de l'excrétion rénale du sodium et de l'eau maintiennent la constance du volume et de l'osmolarité de l'espace extra-cellulaire.

● Le volume extra-cellulaire est maintenu constant essentiellement par l'équilibre du bilan sodé : l'excrétion sodée rénale est égale aux apports alimentaires. Cet ajustement se passe principalement au niveau de la réabsorption tubulaire, selon deux mécanismes :

- Au niveau du tube distal, mise en jeu de l'aldostérone qui favorise la réabsorption des ions sodium en échange d'ions potassium.

- Au niveau du tube proximal se trouve le mécanisme régulateur quantitativement le plus important : il existe un facteur inhibant la réabsorption proximale de sodium, de nature encore indéterminée.

● La constance de l'osmolarité des espaces extra-cellulaires est due, outre aux modulations de la soif, aux variations de l'excrétion rénale d'eau libre.
Deux facteurs sont en cause dans l'élimination de l'eau libre :

- l'hormone anti-diurétique qui contrôle la perméabilité du tube contourné distal et du tube collecteur à l'eau.

- la quantité de sodium arrivant à la branche ascendante : lorsque celle-ci diminue, la quantité de sodium réabsorbé sans eau diminue, ce qui entraîne une diminution de l'eau libre arrivant dans le tube distal et donc une diminution de C_{H_2O} en absence d'ADH.
En présence d'ADH, la diminution du sodium réabsorbé diminue la tonicité médullaire et donc le $T_{c\ H_2O}$

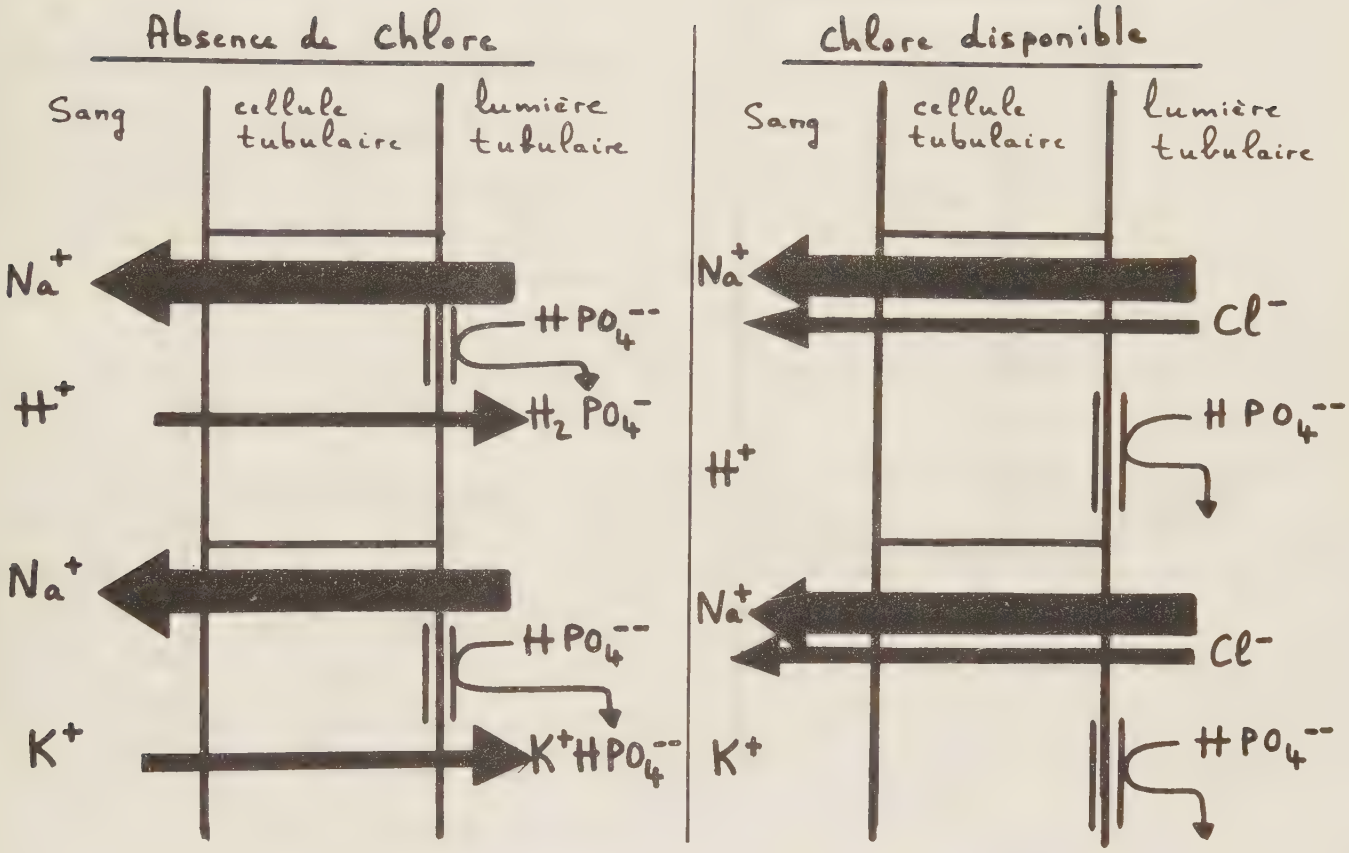
B) EXCRETION DES IONS POTASSIUM

- Tout le potassium filtré est réabsorbé activement par le tube proximal

- Toute l'excrétion urinaire du potassium provient de sa sécrétion qui s'effectue dans les tubes distaux et collecteur en échange avec la réabsorption du sodium et en compétition avec la sécrétion des ions H^+.

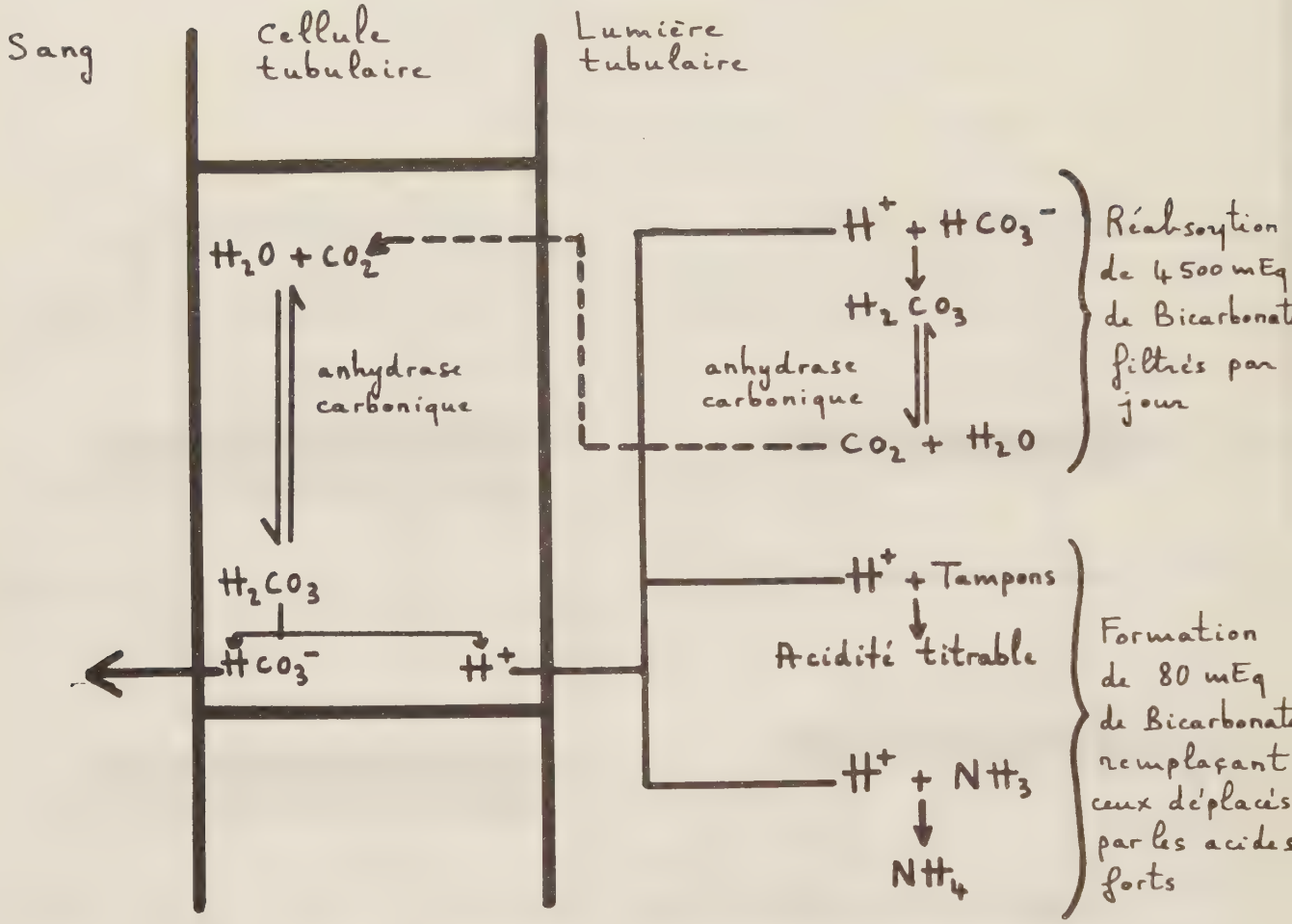
Ce mécanisme d'échange cationique est stimulé par :

- la présence d'aldostérone
- la quantité de sodium délivrée au tube distal et plus particulièrement la quantité de sodium dépourvu d'anion diffusible, c'est-à-dire de chlore. En effet, la déplétion chlorée ou la présence d'un anion non diffusible (sulfate, phosphate) en grande quantité dans la lumière tubulaire stimule la sécrétion des ions H^+ et K^+, lorsque le tubule réabsorbe avidement le sodium.



SCHEMA II – Rôle du chlore dans la sécrétion des ions H^+ et K^+

C) SECRETION DES IONS H^+



SCHEMA III - Mécanisme de sécrétion des ions H^+

La presque totalité de la sécrétion des ions H^+ se fait par un mécanisme d'échange avec des ions sodium.

La sécrétion d'un ion H^+ aboutit finalement au passage d'un anion bicarbonate de la cellule tubulaire vers le sang.

L'ion H^+ provient de la réaction suivante, qui a lieu dans la cellule tubulaire :

$$C\,o2 + H\,2\,o \rightleftharpoons C\,o3\,H2 \longrightarrow C\,o3\,H^- + H^+$$

la première partie de la réaction est catalysée par l'anhydrase carbonique.

L'ion H^+, une fois sécrété en échange avec un ion Na^+, peut :

• Soit se combiner avec un ion bicarbonate, avec formation d'acide carbonique qui donne naissance à de l'eau et à du gaz carbonique, lequel diffuse dans la cellule tubulaire : c'est ainsi que le rein réabsorbe les bicarbonates filtrés.

• Soit se fixer sur un tampon : phosphate ou ammoniac. L'ion H^+ sera alors excrété sous forme d'acidité titrable et d'ammonium. C'est ainsi que les néphrons fournissent à l'organisme de nouveaux anions bicarbonates remplaçant ceux qui ont été détruits par la production endogène d'acide.

Ce mécanisme d'échange $Na^+ - H^+$ existe tout le long du tubule sauf peut-être au niveau de l'anse de Henlé, mais présente des spécialisations différentes dans les tubules proximal et distal :

• Dans le tubule proximal, le mécanisme est spécialisé dans le transport d'une grande quantité d'ions H^+ contre un gradient de concentration faible. En effet, il existe à la face luminale du tube proximal de l'anhydrase carbonique qui accélère la transformation en Co2 et H2o, spontanément lente, du Co3H2 immédiatement formé par la sécrétion d'un ion H^+. Ce mécanisme permet une réabsorption économique sur le plan énergétique, des bicarbonates filtrés.
A ce niveau il se forme aussi une quantité non négligeable d'acidité titrable sous forme de phosphate.

• Dans les tubes distal et collecteur, le mécanisme est spécialisé dans le transport d'une petite quantité d'ions H^+ contre de forts gradients de concentration. Il n'existe pas d'anhydrase carbonique à la face luminale des cellules. Les bicarbonates sont complètement réabsorbés.
C'est à ce niveau qu'est formée la plus grande partie de l'acidité titrable et de l'ammoniac ; l'urine subit une acidification majeure.

CHAPITRE II

BASES LOGIQUES DU TRAITEMENT PAR LES DIURETIQUES ET PLACE DES BENZOTHIAZINES PARMI LES URETIQUES A POLARISATION SODIQUE

I) Bases logiques de la prescription des diurétiques

1) Nous ne nous intéresserons pas ici à certains buts du traitement diurétique relativement rares :

- Parmi les cas où l'on recherche par les diurétiques une élimination d'eau plutôt que de sodium, le plus fréquent est constitué par les indications des diurétiques osmotiques, en particulier le cas des sujets exposés au risque de tubulopathie aiguë anurique.

- Les indications des diurétiques qui ne ressortent pas de la recherche d'une déplétion sodée sont assez limitées.
Il s'agit d'indications spéciales en rapport avec le mécanisme d'action de la substance : Epilepsie, glaucome non hémorragique, Syndrome de Schwartz-Bartter, paralysie périodique familiale...

2) Le plus souvent le but du traitement diurétique est de provoquer une diurèse sodée

Cette notion conditionne les indications de la thérapeutique diurétique : traitement des oedèmes et de l'hypertension artérielle.

- Bases physiologiques du traitement des oedèmes :

Quelque soit la maladie sous-jacente, l'oedème est caractérisé par l'augmentation du volume extra-cellulaire secondaire à une excrétion rénale insuffisante de sodium (et d'eau) par rapport aux apports alimentaires.
Les mécanismes par lesquels le rein retient une quantité excessive de sodium sont encore mal connus. Une diminution de la filtration glomérulaire peut être retenue dans le cas de l'insuffisance cardiaque mais non dans le cas du syndrome néphrotique pur ou de la cirrhose à son stade initial. La rétention

de sodium est donc avant tout un phénomène tubulaire.
L'hyperaldostéronisme habituellement présent dans les oedèmes cirrhotiques et néphrotiques (moins fréquemment dans les oedèmes cardiaques) facilite sûrement la réabsorption du sodium mais ne peut rendre compte à lui seul de l'apparition d'oedèmes, ceux-ci étant absents dans l'hyperaldotéronisme primaire de Conn. Le trouble fondamental semble consister en une réabsorption accrue de sodium au niveau du tube proximal. Les mécanismes réglant cette réabsorption proximale ne sont pas encore précisés.
Cette réabsorption accrue du sodium entraîne une augmentation du volume plasmatique et secondairement du liquide interstitiel, responsable des oedèmes cliniquement décelables. La fuite du liquide plasmatique vers le secteur interstitiel est favorisée par l'élévation de la pression veineuse (systémique et pulmonaire dans l'insuffisance cardiaque, portale dans la cirrhose) et par l'hypoprotidémie (syndrome néphrotique, cirrhose, certaines insuffisances cardiaques).
Le traitement des oedèmes découle de la pathogénie.
Il doit porter sur trois points : guérir ou améliorer la maladie causale, réduire au maximum les apports sodés, augmenter l'excrétion rénale du sodium par les diurétiques. En dehors du cas où il existe une hyponatrémie de dilution symptomatique, la restriction hydrique n'est pas nécessaire et même déconseillée.

- Bases physiologiques du traitement de l'hypertension artérielle par les diurétiques :

  ● Tous les diurétiques ont une action hypotensive.

Parmi les diurétiques modernes, il n'est pas établi que l'un d'eux soit plus hypotenseur qu'un autre et les opinions diffèrent avec les auteurs.
Le mécanisme de l'effet hypotenseur des diurétiques n'est pas parfaitement connu. A la période initiale du traitement on observe une diminution parallèle de la volhémie plasmatique et l'o

serait tenté d'expliquer ainsi l'effet hypotenseur. Cependant, on a montré que cet effet hypotenseur était maintenu même lorsque la diminution de la volhémie était prévenue par une perfusion de Dextran ; par ailleurs l'administration de sel hypertonique prévient cet effet hypotenseur. L'action hypotensive induite par une natriurèse serait plutôt due à la négativation de la balance sodée qu'à la diminution du volume plasmatique. Après plusieurs semaines de traitement continu, le sodium échangeable, la volhémie et le débit cardiaque reviennent à leur niveau antérieur et pourtant l'effet hypotenseur persiste.
En outre, l'excrétion du sodium dépasse de beaucoup la perte d'eau. On a donc pensé que le sodium éliminé provenait de la cellule elle-même et en particulier des cellules de l'endothélium vasculaire. Or au cours de l'hypertension, celles-ci sont très riches en sodium, ce qui augmente la pression osmotique intra-cellulaire, crée un appel d'eau et un gonflement de la cellule ; la lumière vasculaire se réduit et la résistance périphérique augmente. Si les diurétiques éliminent le sodium intra-cellulaire, ils s'attaqueraient donc au mécanisme pathogénique lui-même.

En outre, les diurétiques diminuent la réactivité vasculaire aux agents hypertenseurs : adrénaline, noradrénaline, angiotensine, et accroissent les effets des hypotenseurs.

II) Place des benzothiadiazines et dérivés apparentés parmi les principaux diurétiques à polarisation sodique actuellement utilisés

Le diurétique présenté dans ce travail étant un dérivé voisin de la série des benzothiadiazines, nous insisterons plus particulièrement sur cette série et ses dérivés apparentés. Les autres

séries de diurétiques seront présentées rapidement, en insistant sur leur mode d'action et leurs indications.

1) Diurétiques autres que les Benzothiadiazines et dérivés apparentés.

- Lieu d'action, mode d'action, délai et durée d'action, et effets sont résumés sur le tableau

- Les indications découlent du mode d'action et du type de diurèse provoquée

● L'indication élective de l'Acétazolamide est la poussée aigüe d'insuffisance respiratoire chronique nécessitant une ventilation assistée et compliquée éventuellement d'oedème. Dans le traitement des autres oedèmes, l'Acétazolamide a été supplanté par les Thiazides plus efficaces et ne dépendant pas du pH.

● Les diurétiques mercuriels ont vu leur utilisation grandement limitée par les Benzothiadiazines, le Furosémide et l'acide Ethacrynique. Cependant, ils peuvent être préconisés lors d'intolérance aux dérivés thiazidiques ou à d'autres diurétiques, ainsi qu'en alternance avec les Benzothiadiazines et l'Acétazolamide dans les états d'insuffisance cardiaque congestive.

● Le Furosémide et l'acide Ethacrynique, en raison de leur efficacité et de leur rapidité d'action, sont particulièrement indiqués dans les traitements d'urgence des oedèmes (Oedème aigu du poumon...) et dans les oedèmes réfractaires aux autres thérapeutiques.

● Les Spirolactones peuvent être prescrites dans les Oedèmes réfractaires avec hyperaldostéronisme, ainsi qu'en association avec les Salidiurétiques afin de diminuer l'élimination potassique.

Les Spirolactones sont électivement indiquées dans le syndrome

DIURETIQUES	LIEU D'ACTION						MECANISME D'ACTION	DELAI
		Branche ASC.						
	TCP	SMI	SME	SC	TCD	TC		DELAI D'ACTIO
ACETAZOLAMIDE	+	?	?	?	+	-	Inhibition de l'anhydrase carbonique ⟹ moins d'ions H^+ disponibles pour l'échange $Na^+ \rightleftharpoons H^+$ ⟹ Na éliminé sous forme Bicarbonate	I. V = 1 I M = 3
DIURETIQUES MERCURIELS	?	?	+ (?)	+	+	-	Mal connu ; blocage d'enzymes dont l'activité dépend de fonctions Thiols ?	30 '
FUROSEMIDE	+ -	+	+	+	-	+	Mal connu - Inhibition de la perméabilité membranaire au chlore, et l'inhibition de la réabsorption du sodium serait secondaire ? - Inhibition de la pompe à Sodium ?	I. V = 15 ' I. M = 30 ' P. O = 45 '
ACIDE ETHACRYNIQUE	+ (?)	+	+		-	+	Mal connu - Inhibition des enzymes impliqués dans la réabsorption du Sodium (ATPase membranaire) ?	P. O = 30 I V = 15
SPIROLACTONE	-	-	-	-	+	-	Antagoniste compétitif de l'Aldostérone ⟹ inhibe les échanges $Na^+ \rightleftharpoons K^+$	2 - 4 jours
TRIAMTERENE	-	-	-	-	+	-	Inconnu ; n'est pas un inhibiteur compétitif de l'Aldostérone.	P. O = 2 - 3
AMILORIDE	-	-	-	-	+	-	Inconnu ; n'est pas un inhibiteur compétitif de l'Aldostérone	

TCP = tube contourné proximal
SMI = segment médullaire interne
SME = segment médullaire externe
SC = segment cortical de dilution
TCD = tube contourné distal
TC = tube collecteur

EE D'ACTION		EFFET SUR L'EXCRETION DES ELECTROLYTES URINAIRES				EFFET MAXIMAL SUR C_{Na}/FG	EFFET SUR L'EXCRETION D'EAU LIBRE		EFFETS INHIBITEURS DE	
EFFET MAX.	DUREE D'ACTION	Na^+	K^+	Cl^-	CO_3H^-		CH_2O	TCH_2O	ACIDOSE	ALCALOSE
- 9 h	24 h	+	+	-	+	2 à 4 %	NUL	NUL	+	nul
	10 h	+	-	++	-	13 à 20 %	↘	↘	nul	+
	2 - 3 h 3 - 4 h 4 - 5 h	+	+	++	+	17 à 27 %	NUL ou ↘ (ou ↗)	↘ (↗)	nul	nul
2 h	6 - 8 h	+	+	++	-	13 à 23 %	↘	↘	nul	nul
	2 - 4 jours	+	-	±	+		NUL	NUL	nul	nul
	48 h	+	-	±	+		NUL	NUL	nul	nul
	48 h	+	-	±	+		NUL	NUL	nul	nul

- Le signe + signifie action inhibitrice sur la réabsorption du Sodium ou augmentation de l'excrétion urinaire d'un électrolyte
- Le signe − signifie absence d'action sur la réabsorption du Sodium ou absence d'augmentation de l'excrétion urinaire d'un électrolyte
- L'action sur le tube collecteur est non pas une inhibition de la réabsorption du Sodium mais une imperméabilisation de celui-ci à l'eau.

de Conn pour préparer le malade à l'intervention.

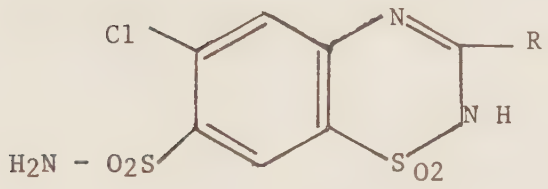
● L'indication majeure du Triamtérène semble être l'oedème cirrhotique, mais il est aussi préconisé dans les oedèmes cardiaques et néphrotiques en association avec les diurétiques Kaliurétiques.
Une indication élective du Triamtérène est le "pseudo-aldostéronisme" de Liddle.

2) Benzothiadiazines et dérivés apparentés

① Présentation des différents dérivés utilisés

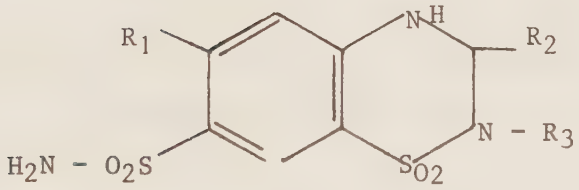
a) Benzothiadiazines

Le chef de file est le Chlorothiazide. Les nombreux autres dérivés ont été synthétisés dans le but de trouver un corps plus efficace et moins Kaliurétique.



R = H Chlorothiazide (Diurilix)

R = $CH_2 - S - CH_2 - C_6H_5$ Benthiazide (Fovane)

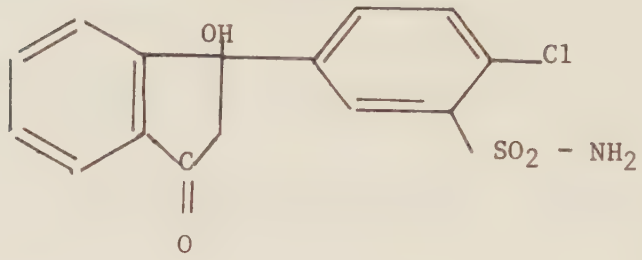


R_1	R_2	R_3	
Cl	H	H	Hydrochlorothiazide (Esidrex)
Cl	$CH_2-CH<^{CH_3}_{CH_3}$	H	Buthiazide (Eunéphran)
Cl	$C Cl_3$	H	Teclothiazideon (Depleil)
$C F_3$	H	H	Hydrofluméthiazide (Léodrine)
$C F_3$	$CH_2-C_6H_5$	H	Bendrofluméthiazide (Naturine)
Cl	CH_2 Cl	CH_3	Méthyclothiazide (Enduron)
Cl	$CF_3-CH_2-S-CH_2$	CH_3	Polythiazide (Rénèse)

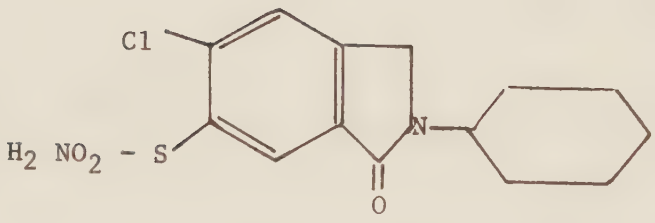
b) Dérivés voisins :

- Parmi les Phtalidimides :

- Chlortalidone ou Hygroton (R)

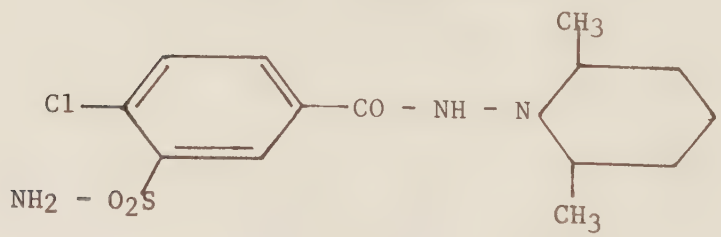


- Clorexolone ou Flonatril (R)



● Parmi les Chlorphényl Sulfonamides :

- Clopamide ou Brinaldix (R)



(2) Lieu d'action

- Un site d'action est bien établi : le segment Cortical de dilution qui s'étend de la jonction cortico-médullaire de la branche ascendante de Henle jusqu'à la Macula Densa.
En effet, ces dérivés diminuent la C_{H2O} chez l'homme et le chien hydratés et ne diminuent pas le T_cH_{2O} des sujets en Hydropénie.

- Ces dérivés n'agissent pas sur le segment médullaire de

dilution, c'est-à-dire la portion médullaire du segment large de l'anse de Henle :

• Outre le fait qu'ils ne diminuent pas le T_{cH2O} des sujets en hydropénie ;

• Il y a toujours absence de disparition du gradient électrolytique cortico-papillaire (Sodium rapporté au tissu frais ou sec)

- Cette localisation distale de l'action des Thiazides est en accord avec des résultats obtenus par la méthode du Stop-flow.
Il y a cependant respect des sites d'échanges cationiques distaux ; leur activité est même augmentée du fait de l'accroissement de la quantité de Sodium délivrée, ce qui explique l'augmentation de la Kaliurèse

- L'action sur le tubule proximal n'est pas formellement démontrée. Des expériences de micro-ponction sont en faveur d'une telle action, mais si elle existe, elle est certainement modérée.

- Au total, on peut affirmer que l'action princeps est une inhibition de la réabsorption du Sodium au niveau du segment cortical de dilution.

③ Le mécanisme intime d'action est inconnu :

Il existe une faible inhibition de l'anhydrase carbonique qui ne suffit pas à expliquer les propriétés diurétiques de ces corps. De plus, leur action n'est pas inhibée en cas d'acidose métabolique, comme l'est celle de l'acétazolamide.

④ Propriétés diurétiques

La diurèse est sodique, chlorée, potassique, légèrement bicarbonatée.

- L'élimination de l'eau est moindre que celle des électrolytes.

- Le pourcentage du Sodium filtré ainsi excrété est de 5 à 8 % pour des doses maximales.

- L'excrétion rénale du Calcium est toujours diminuée.

- Les urines sont légèrement alcalines

- Les Benzothiadiazines sont actives per os en acidose et en alcalose.

⑤ Délai et durée d'action

- Par voie digestive : les Thiazides entraînent une augmentation de la diurèse au bout d'une heure environ. Leur effet ne dépasse pas 24 heures, sauf pour la Chlorthalidone, la Bendro-Fluméthiazide et les polythiazides.

- Par voie intra-veineuse, la lenteur d'action de ces produits est telle que cette voie n'est pas utilisée.

⑥ Effets secondaires, incidents et accidents des Thiazides

● En raison de leur efficacité modérée sur l'élimination de l'eau, les risques de deshydratation extra-cellulaire sont faibles.

● Les Thiazides peuvent entraîner une hyponatrémie de dilution car :

- Vu le niveau d'action : segment cortical de dilution, la perte de Sodium n'est pas accompagnée d'une perte égale d'eau.

- De plus, les Thiazides pourraient, dans certains cas, provoquer un passage de Sodium extra-cellulaire vers la cellule.

● L'importance de la Kaliurèse, due à un échange accru du Sodium avec le Potassium au niveau du tubule distal, explique la possibilité d'hypokaliémie.

● La perte du chlore peut entraîner une alcalose hypochlorémique, généralement peu sérieuse.

Donc une hyponatrémie de dilution, une hypokaliémie, une alcalose métabolique contre-indiquent temporairement l'emploi des Thiazides.

● Par ailleurs, avant même d'induire une hypovolhémie, les Thiazides provoquent une diminution de la filtration glomérulaire. Leur emploi est donc contre-indiqué chez les insuffisants rénaux.

● Action sur le système Rénine - Angiotensine - Aldostérone :

- La diminution du volume sanguin entraîne une diminution de la pression de perfusion rénale et provoque ainsi la sécrétion de rénine.

- Par contre, l'augmentation de la concentration de Sodium au niveau de la macula densa inhiberait la sécrétion de Rénine.

- Cependant, le premier mécanisme est le plus important.

- Par ailleurs, la diminution de la masse sanguine entraîne une diminution de l'excitation des Volorécepteurs du système à basse pression, provoquant ainsi une excitation sympathique qui stimule la sécrétion de rénine.

- Ces faits concourent donc à augmenter la sécrétion de Rénine et à créer ainsi un hyperaldostéronisme. Il y a création d'un cercle vicieux lors des traitements au long cours, ce qui explique le phénomène de rebond des oedèmes à l'arrêt du traitement.

● Il existe une action hyperuricémiante, due à l'inhibition de l'excrétion de l'acide unique au niveau du tubule proximal. Les Thiazides sont donc à utiliser avec prudence chez les goutteux.

● Action sur l'Urée sanguine : il peut se produire une ascension transitoire de l'azotémie, parfois indépendante de

toute baisse appréciable de la clearance glomérulaire. En tout cas, les Thiazides sont à éviter chez les insuffisants hépatique à filtration glomérulaire basse, chez qui l'urémie est une complication redoutable.

● Les Benzothiadiazines peuvent provoquer une hyperglycémie, et on leur a attribué la survenue de très rares pancréatites aiguës. L'hyperglycémie est peut-être favorisée par la déplétion potassique, l'hypokaliémie activant la phosphorylase et inhibant la glycogène synthétase.

● Des hypercalcémies ont été signalées.

● A signaler également la survenue de réactions d'hypersensibilité imprévisibles affectant :

- la peau : éruptions érythémateuses ou purpuriques
- les cellules sanguines : Thrombocytopénie, Leucopénie.

Au total, malgré cette énumération, les Benzothiadiazines sont relativement peu toxiques et faciles à manier. Parmi les effets secondaires, il faut surtout insister sur l'hypokaliémie qui est le principal inconvénient de ces médications. Une fuite urinaire importante de potassium semble surtout le fait des dérivés conservant une importante action inhibitrice sur l'anhydrase carbonique. La déplétion potassique provoque un état adynamique avec faiblesse musculaire, crampes, vomissements, nausées, vertiges et troubles électrocardiographiques inconstants. Elle est responsable de l'accroissement de l'activité et de la toxicité des glucosides cardiotoniques et peut être responsable d'intolérance. Chez les cirrhotiques, la déplétion potassique, avec l'élévation de l'ammoniémie peut précipiter l'apparition d'un coma.

Il faudra tenir compte de tous ces faits, lors de la surveillance du traitement diurétique, et outre la surveillance clinique (poids, pression artérielle, ECG...), il sera nécessaire de pra-

tiquer des bilans biologiques répétés : Sodium et Potassium urinaires, Clearance de l'urée ou mieux de la créatinine, Ionogramme sanguin, Urée sanguine, glycémie, uricémie, calcémie.

⑦ Indications

Les Benzothiadiazines et leurs dérivés sont utilisés dans le traitement des oedèmes cardiaques et néphrotiques, et dans le traitement de l'hypertension artérielle en association avec les hypotenseurs.

CHAPITRE III

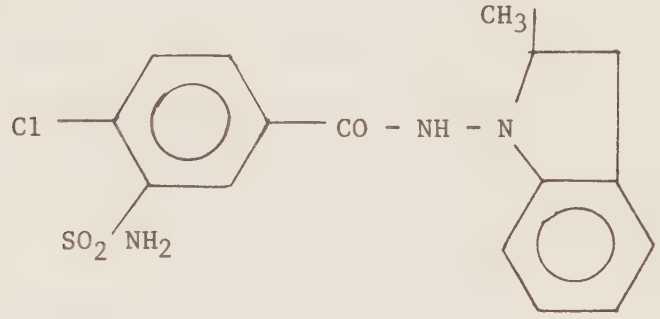
ESSENTIEL

PHARMACOLOGIQUE

Chimie

Le S 1520 est une molécule originale : c'est un diurétique sulfamidé, non thiazidique.

Il s'agit du chloro - 4 N - (Méthyl - 2 Indolinyl) Sulfamoyl - 3 Benzamide.



Toxicologie

DL 50 PO souris > 3 g/kg

Des lots de 10 souris ont été traités pendant 2 mois avec respectivement 25, 50, 100 et 150 mg/kg/jour PO. Le produit a été très bien toléré : aucun animal n'est mort. Les courbes de poids des animaux traités étaient comparables à celles des témoins. Rien d'anormal n'a été constaté au cours de l'examen histologique des organes prélevés en fin d'expérimentation.

La dose thérapeutique prévue étant de 5 à 10 mg/jour, la marge thérapeutique est donc extrêmement satisfaisante.

Pharmacologie

I - ETUDE DE L'ACTION DIURETIQUE DU S 1520

A - Expérimentation chez le rat

1) Rats en surcharge hydrosaline

Technique :

Les animaux sont mis à jeun 18 heures avant l'expérimentation. L'eau de boisson est retirée 1 heure avant. Ils reçoivent par voie orale une charge hydrosaline (2,5 ml/100 de poids corporel, de sérum physiologique). L'urine de chaque rat est recueillie pendant 5 heures. Les substances à étudier, dissoutes dans le minimum de NaOH N, sont administrées per os en même temps que la charge hydrosaline. On utilise une moyenne de 20 rats par dose.

Résultats :

Les résultats sont résumés dans le graphique n° 1. On constate l'action du produit sur l'excrétion de l'eau, du chlore et du sodium, action statistiquement significative dès la dose de 0,3 mg/kg PO, action proportionnelle à la dose.

L'excrétion du potassium est peu augmentée. Elle n'atteint la limite de signification qu'à la dose de 3 mg/kg PO.

Le pH n'est pas modifié dans les urines.

Mais, comme nous le verrons plus loin, le S 1520 a une durée d'action très prolongée et l'étude faite sur le rat, n'excédant pas 5 heures, ne permet pas de mettre en évidence l'effet pharmacologique complet.

2) Rats hydropéniques

Technique :

Les animaux sont privés de nourriture et d'eau 18 heures avant l'expérimentation. Ils reçoivent per os une surcharge hydrosaline (2,5 ml de sérum physiologique pour 100 g de poids). Les mesures sont faites pendant les 5 heures suivant

l'administration PO du produit à tester.

Résultats :

Les résultats obtenus sont résumés dans le graphique n° 2. Ils confirment les résultats de l'expérience précédente : excrétion marquée du Chlore et du Na proportionnelle à la dose, excrétion du K non statistiquement modifiée sauf à la dose la plus élevée.

B - EXPERIMENTATION SUR LE CHIEN

1) Diurèse aqueuse chez le chien éveillé - Etude de l'effet du produit pendant 3 heures pour la voie IV et 6 heures pour la voie orale.

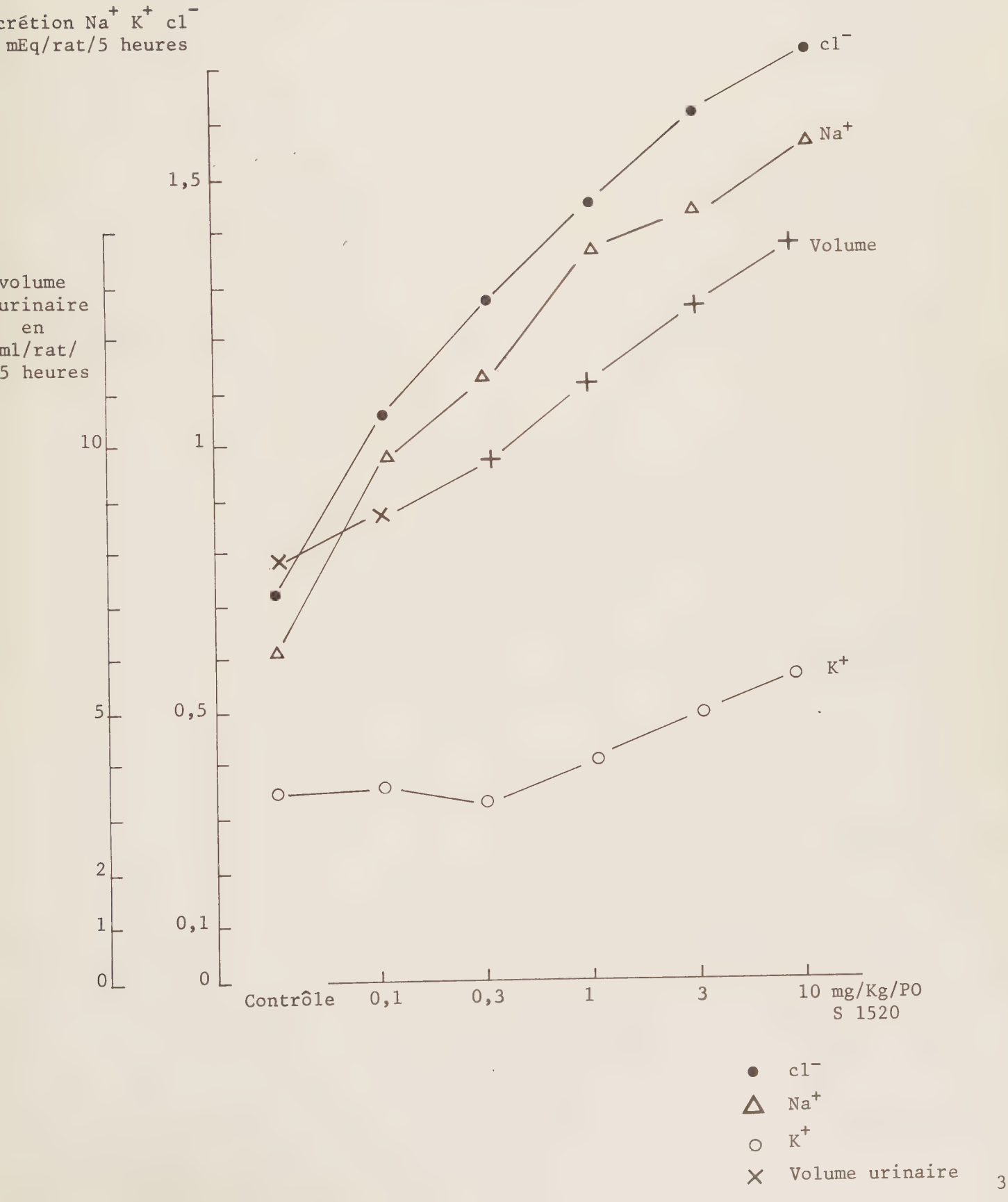
Technique :

Les animaux sont mis à jeun 18 heures avant l'expérimentation. Le jour de l'expérience, ils reçoivent per os 40 ml d'eau/kg de poids corporel, puis 20 ml/kg toutes les heures. Un cathéter est mis en place dans la vessie. Lorsque le débit urinaire s'est stabilisé (en général au bout de 2 à 3 heures), la substance à étudier est administrée soit par voie intraveineuse, soit per os. Les urines sont recueillies et leurs volumes sont mesurés toutes les 10 mn pendant la 1ère heure après l'administration de la substance, puis toutes les heures. Sur les différents échantillons d'urine, l'on dose Na^+, K^+, Cl^- et CO^2.

Résultats :

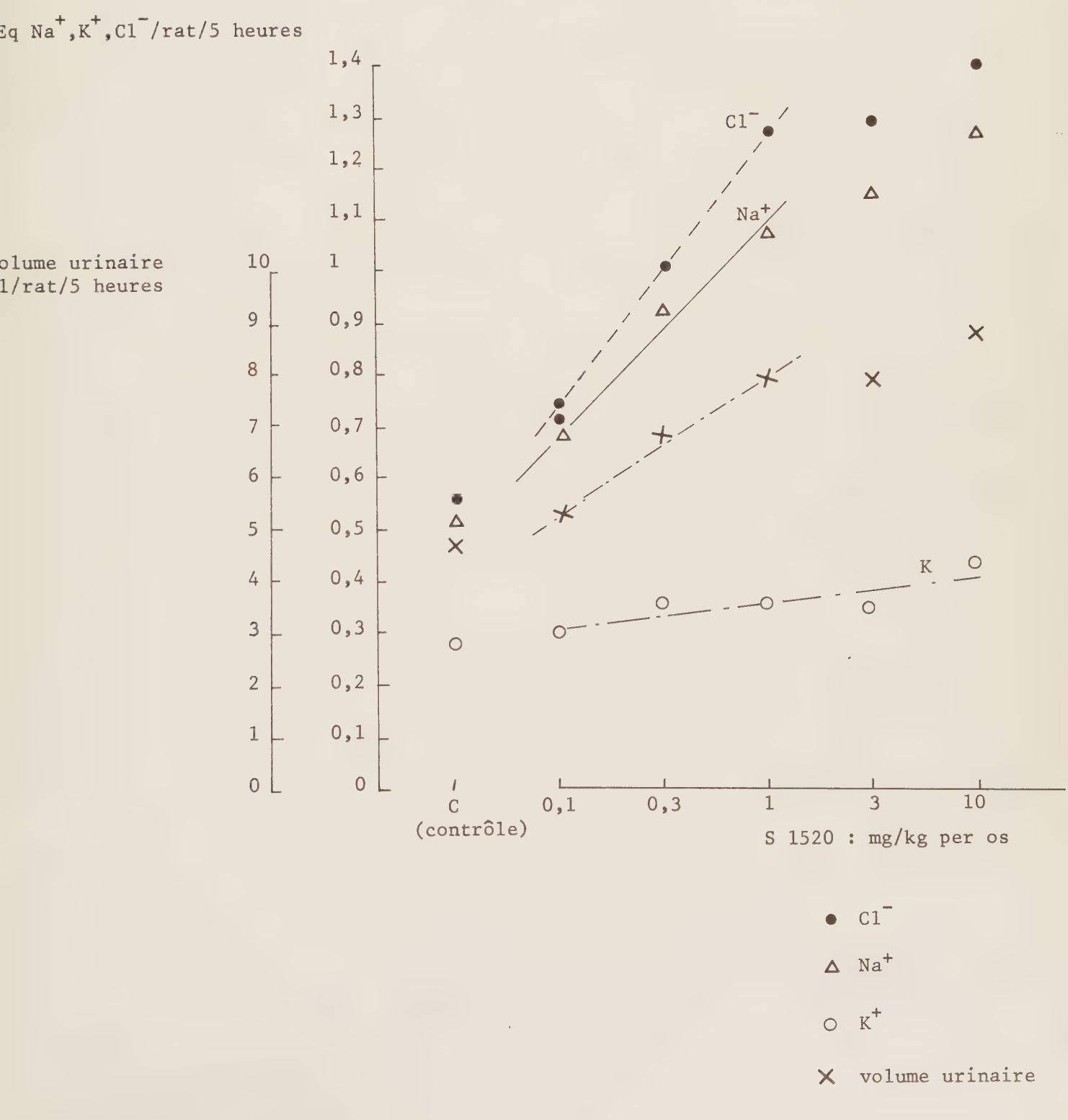
Etant donné les modalités expérimentales, chien en diurèse aqueuse, les modifications du volume urinaire sont peu importantes chez les animaux traités.

Graphique n° 1



ACTION DU S 1520 SUR LE VOLUME ET LES ELECTROLYTES URINAIRES DU RAT HYDROPENIQUE

Graphique n° 2



Par contre, l'excrétion du Na et du Cl est très fortement augmentée.

a) S 1520 - 300 γ /kg IV (graphique n° 3)

L'action est rapide, maxima en 20 minutes. Elle se maintient pratiquement au même niveau pendant les 3 heures suivant la prise du produit, mettant en évidence l'action prolongée du produit.

En moyenne l'excrétion du Na est multipliée par 6, celle du chlore par 10.

L'excrétion du K est également augmentée mais d'une façon beaucoup plus faible (↑ 88 %).

b) S 1520 - 1 mg/kg IV (graphique n° 4)

L'action est tout aussi rapide, tout aussi durable, mais encore plus intense pour l'excrétion du Na qui atteint 310 μ Eq/mn en moyenne, et celle du chlore qui atteint 405 μ Eq/mn en moyenne, pendant 3 heures. Par contre l'excrétion du K n'est guère plus augmentée que dans l'expérience précédente : elle ne dépasse pas 90 μ Eq/mn.

c) S 1520 - 300 γ /kg PO (graphique n° 5)

L'effet est rapide, atteint son maximum entre la 2ème et la 3ème heure et se maintient pratiquement en plateau pendant les 6 heures de l'expérience.

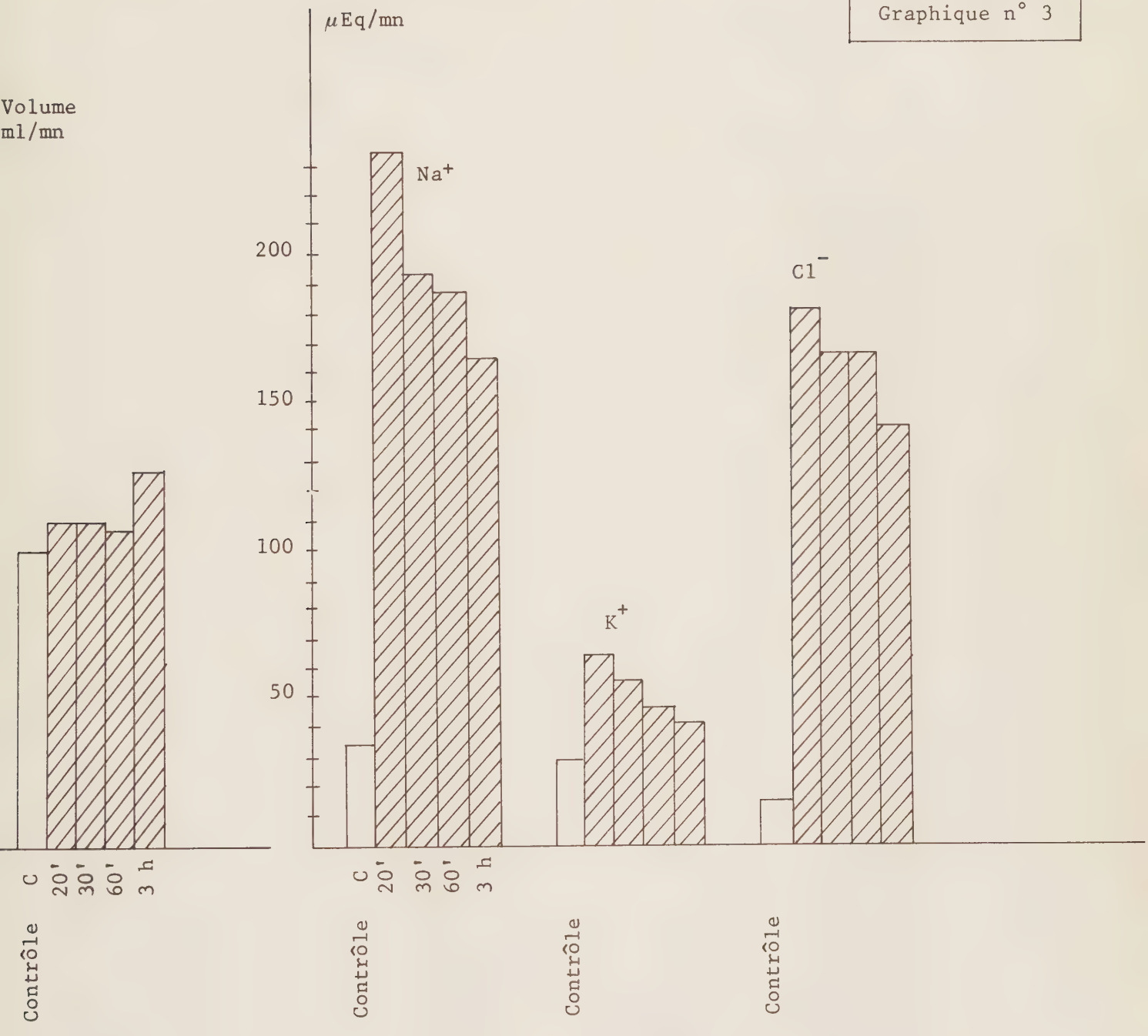
L'excrétion du Na est en moyenne de 106 μEq/mn pour un chiffre de contrôle de 11,9 μEq/mn.

L'excrétion du chlore est en moyenne de 114 μEq/mn pour un chiffre de contrôle de 9 μEq/mn.

2) Action du S 1520 sur l'excrétion de l'eau et des électrolytes du chien éveillé - Etude de l'effet d'une prise unique pendant 48 heures.

S 1520 300 γ/Kg I V

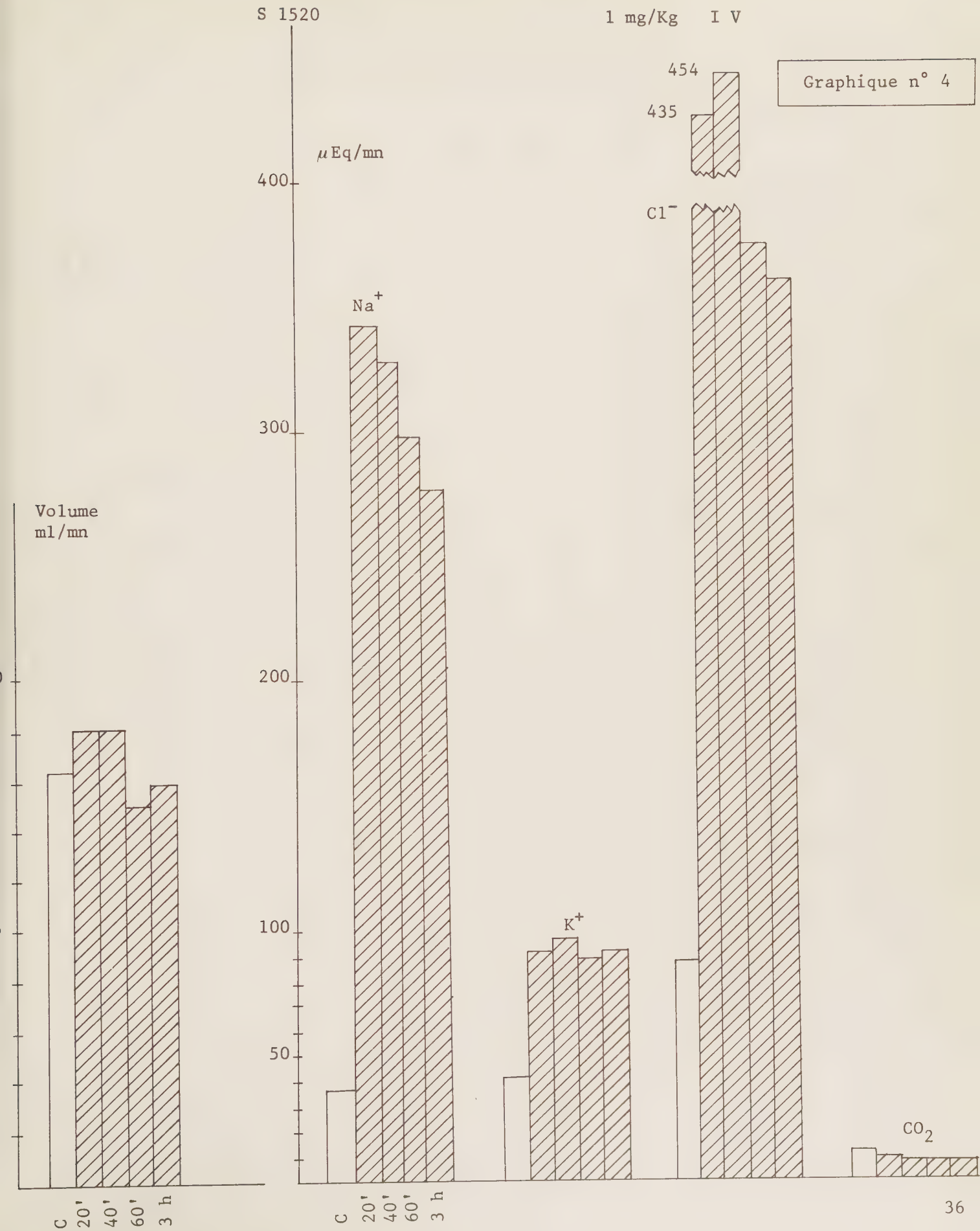
Graphique n° 3



DIURESE AQUEUSE CHEZ LE CHIEN EVEILLE

(moyenne sur 6 chiens)

DIURESE AQUEUSE CHEZ LE CHIEN EVEILLE

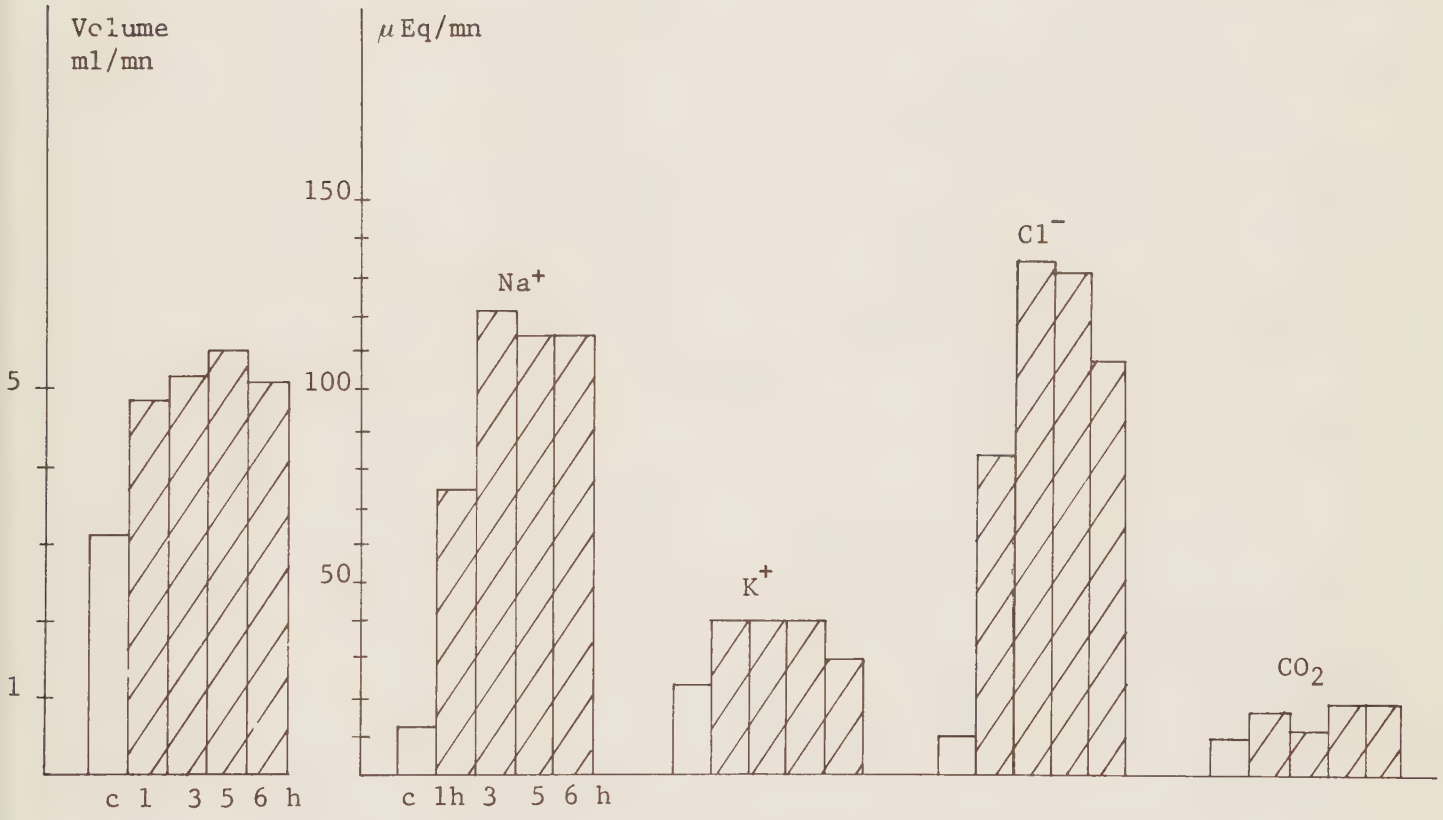


DIURESE AQUEUSE CHEZ LE CHIEN EVEILLE

Moyenne sur 6 chiens

S 1520 300 γ/Kg PO

Graphique n° 5



L'étude de la diurèse pendant 48 heures permet d'évaluer le plein effet du produit.

Protocole expérimental :

Les animaux sont placés dans des cages à métabolisme et reçoivent 3 mEq Na^+/kg par 24 heures. Chaque jour, au moment du prélèvement des urines, la vessie est vidée par sondage. On a, sur ces animaux, comparé l'action du S 1520 avec celle du Furosémide. 30 chiens ont été utilisés (5 chiens par dose de substances). Les urines de 24 heures sont collectées et l'on dose Na^+ ; Cl^- ; K^+. Les substances sont administrées per os aux doses de 0,3 - 1 mg/kg - 3 mg/kg - et l'on recueille les urines de 24 heures pendant 2 jours consécutifs.

Résultats :

a) S 1520 (graphiques n° 6, 7 et 8)

L'activité diurétique du S 1520 apparaît chez le chien dès la dose de 0,3 mg/kg. Cette action est particulièrement nette en ce qui concerne l'excrétion du Na^+ et du Cl^-, pendant le 1er jour (E_1). L'excrétion du K n'est pas modifiée.

A la dose de 1 mg/kg PO l'action du S 1520 tant sur le volume urinaire que sur l'excrétion du chlore et du sodium est très marquée. Les résultats ne sont guère différents pour la dose de 3 mg/kg. L'activité diurétique est donc maximale pour la dose de 1 mg/kg. Le second jour d'expérience (E_2), l'excrétion de l'eau et des électrolytes est très proche des valeurs de contrôle (C). Il n'y a pas de rétention secondaire d'eau et d'électrolytes le deuxième jour.

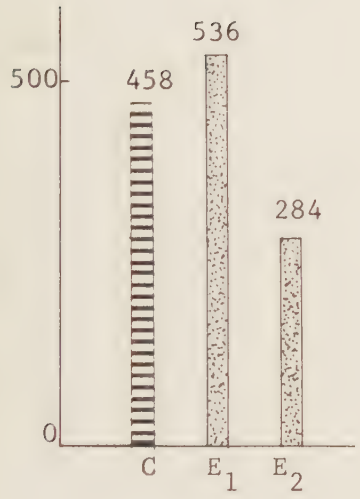
b) Furosémide (graphiques n° 9, 10 et 11)

Dans ces expériences, le furosémide s'est montré

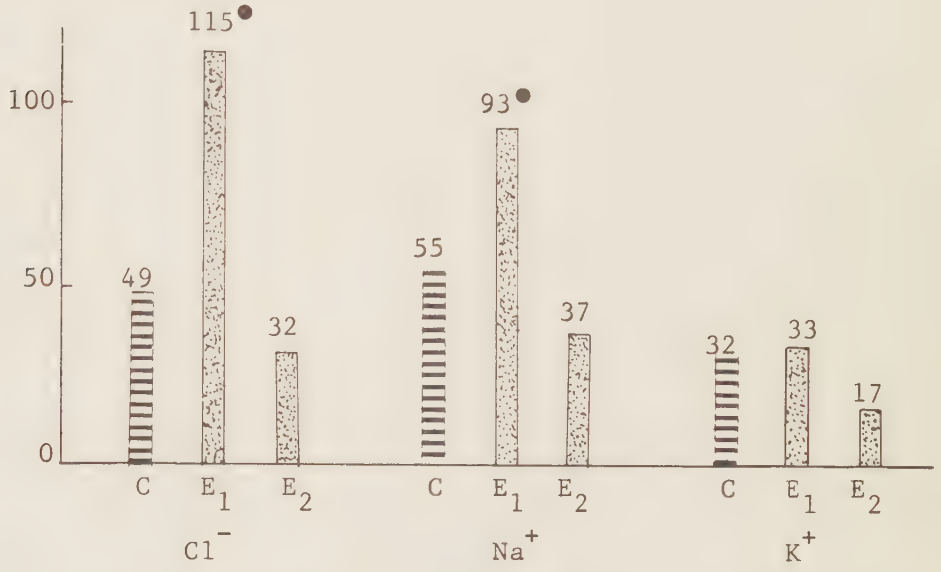
Graphique n° 6

S 1520 300 γ/Kg P O

n : 5



Volume urinaire ml/24 h



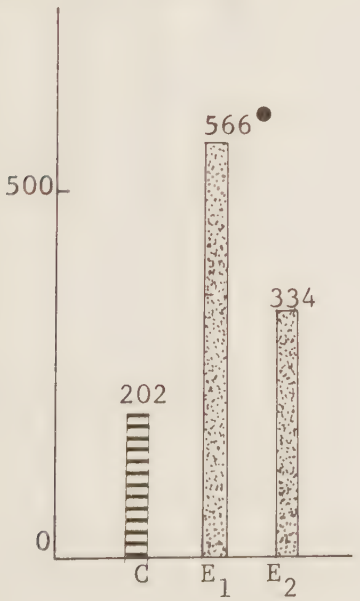
Elimination mEq/24 h

: contrôle
1: premier jour
2: deuxième jour

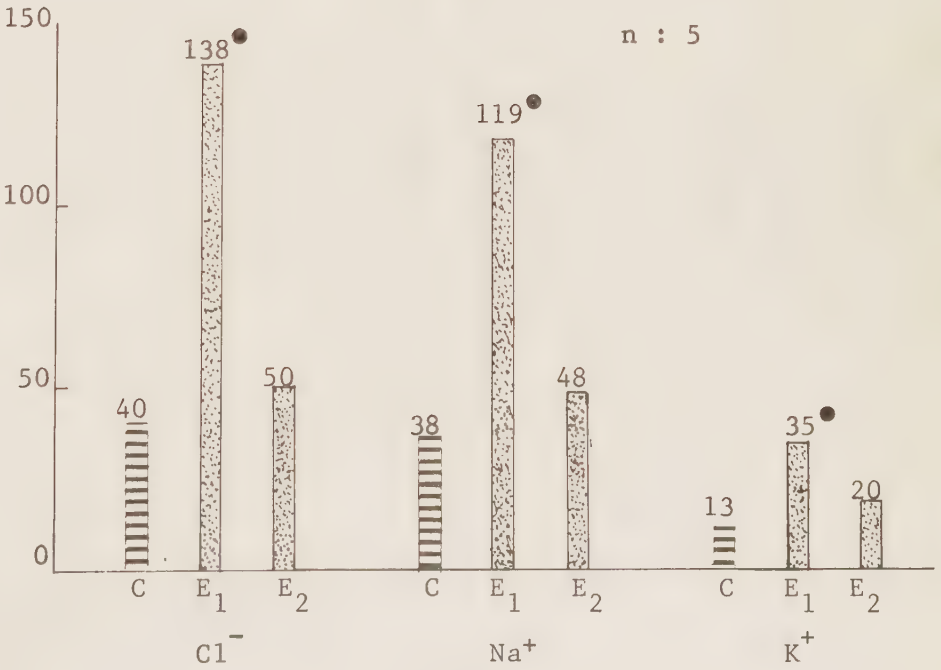
Graphique n° 7

S 1520 1 mg/Kg P O

n : 5



olume urinaire ml/24 h

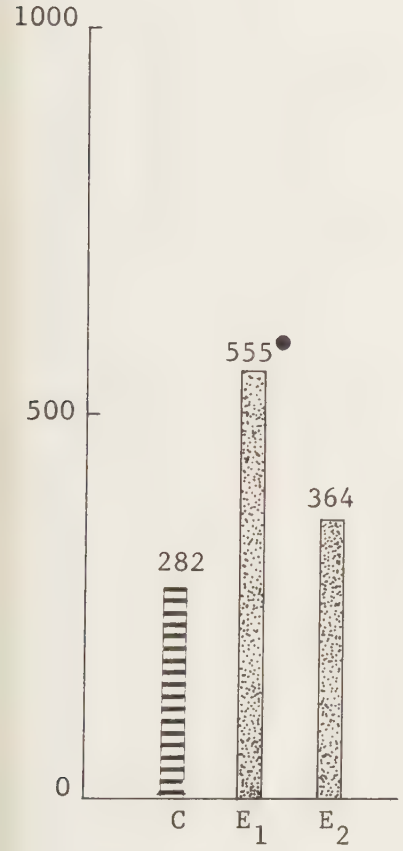


Elimination mEq/24 h

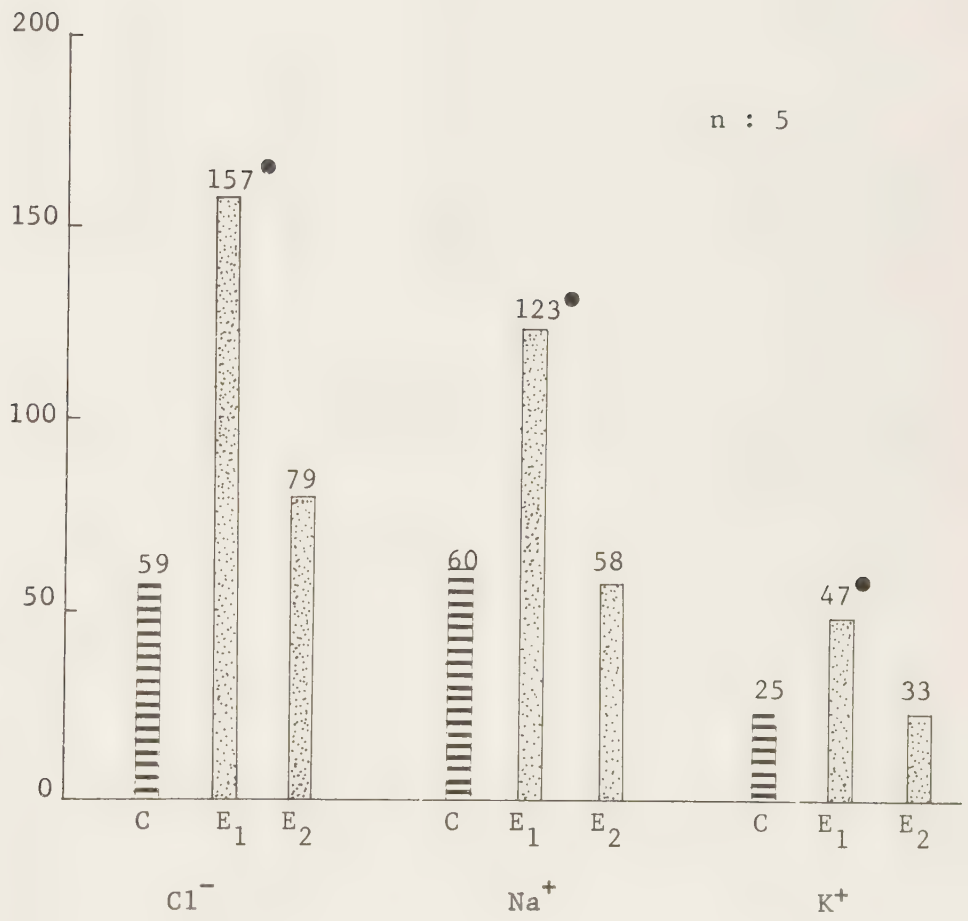
• $p < 0,05$

S 1520 3 mg/Kg P O

Graphique n° 8



Volume urinaire ml/24 h



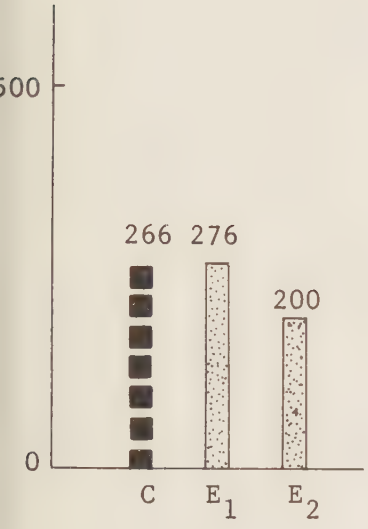
Elimination mEq/24 h

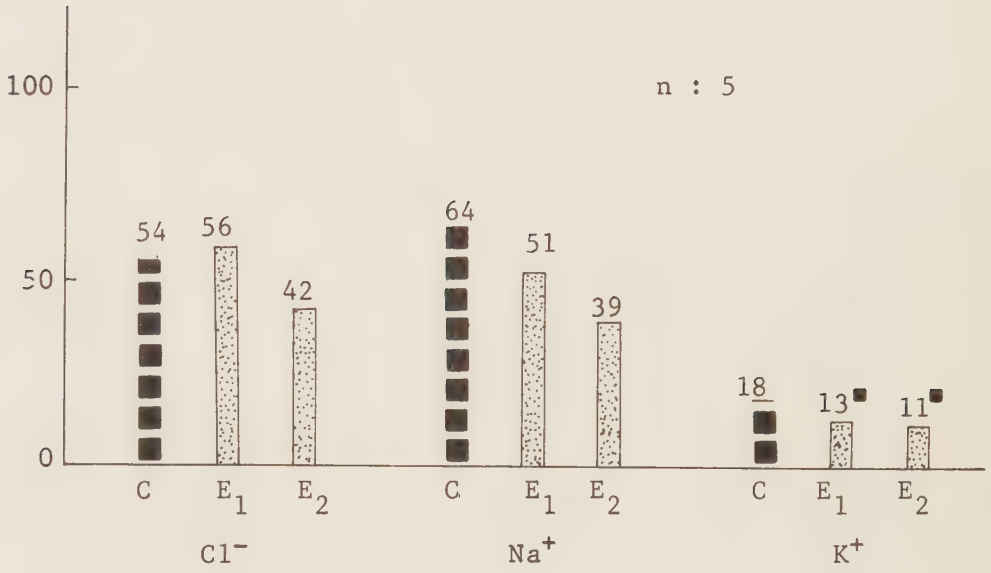
• $p < 0,05$

ACTION DU FUROSEMIDE SUR L'EXCRETION DE L'EAU ET DES ELECTROLYTES CHEZ LE CHIEN EVEILLE

Graphique n° 9

FUROSEMIDE 300 γ/Kg PO



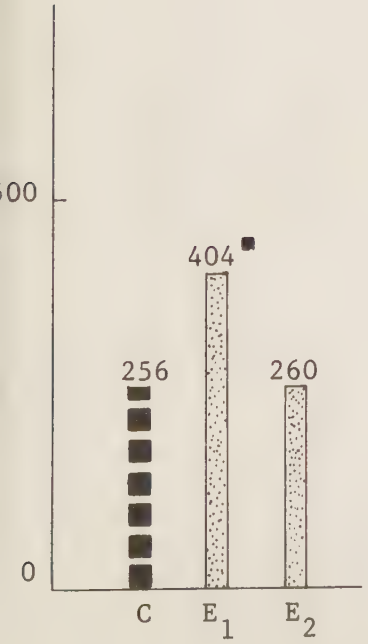


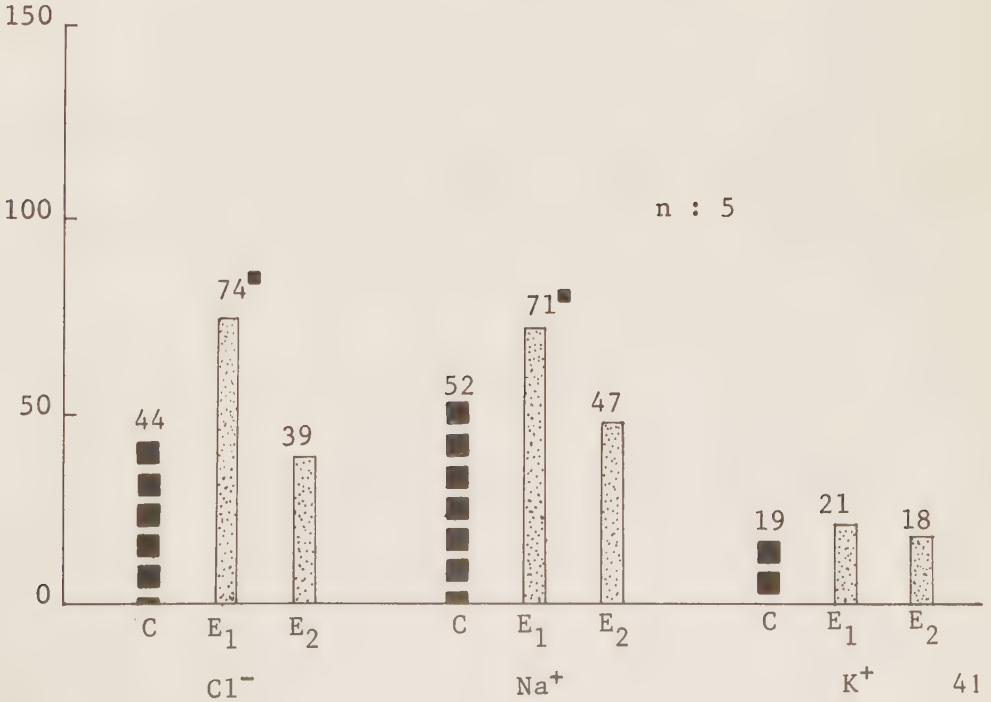
Volume urinaire ml/24 h

Elimination mEq/24 h

Graphique n° 10

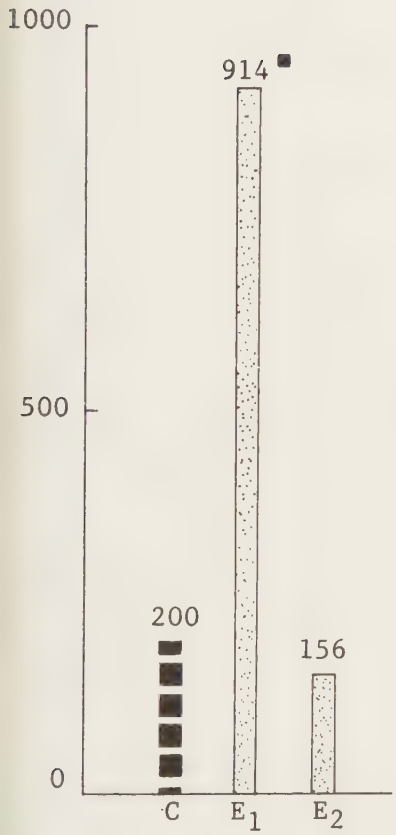
FUROSEMIDE 1 mg/Kg PO



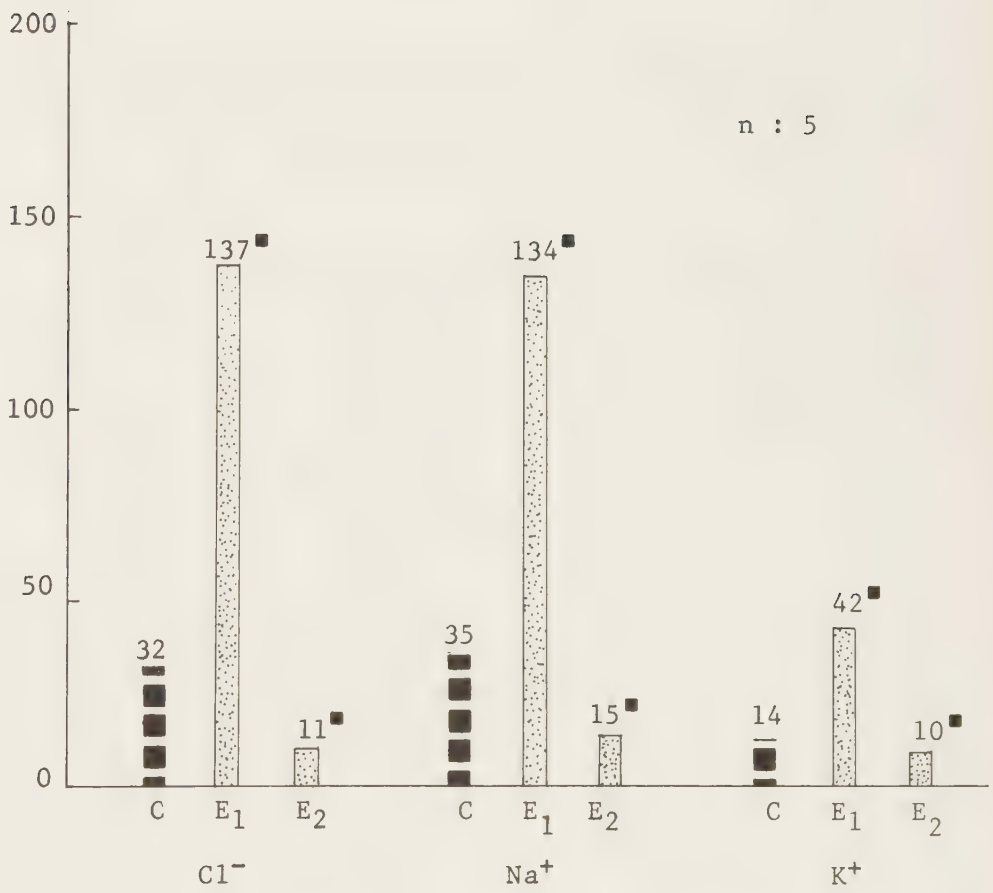


FUROSEMIDE 3 mg/Kg P O

Graphique n° 11



Volume urinaire ml/24 h



Elimination mEq/24 h

■ p < 0,05

inactif à 300 γ /kg per os et faiblement actif à 1 mg/kg PO.

A 3 mg/kg PO l'action du furosémide sur l'excrétion des électrolytes est comparable à celle du S 1520 à 1 mg/kg PO. Par contre, l'augmentation du volume urinaire est nettement plus marquée qu'avec le S 1520.

Il est intéressant de noter l'importante rétention d'eau et d'électrolytes observée le 2ème jour de l'expérimentation avec le furosémide.

3) Action du S 1520 sur l'hémodynamique rénale et la filtration glomérulaire du chien anesthésié. Excrétion de l'eau et des électrolytes.

Technique :

Les animaux sont anesthésiés au chloralose. La pression artérielle est mesurée au niveau de l'artère fémorale. Le PAH et la créatinine sont administrés par voie intraveineuse. Le débit urinaire est mesuré au moyen d'un cathéter placé dans la vessie.

Résultats : tableau récapitulatif page 44

a) Hémodynamique rénale :

Le S 1520 à la dose de 300 γ/kg IV ne provoque pas en administration aiguë de modifications de la clearance au PAH et de la filtration glomérulaire.

b) Excrétion de l'eau :

Le débit urinaire est augmenté nettement environ 70 %

c) Electrolytes :

• Urinaires : on observe une forte augmentation de la concentration des urines en sodium et en chlore ainsi qu'une augmentation très importante de l'excrétion de ces

PARAMETRES	Contrôle	Expérience : S 1520 : 300 γ/kg I V			
		+ 10 minutes	+ 20 minutes	+ 30 minutes	+ 60 minutes
Pression artérielle moyenne (mm Hg)	149,4	149	149,2	150	150,4
Rythme cardiaque	110,4	145,6●	144,8	144,8	139,6
Hématocrite	0,407		0,412	0,42	
Clearance du P.A.H. (ml/mn)	242,65		286,81	239,77	
Filtration glomérulaire (ml/mn)	75,79		77,18	71,59	
Na^+ plasmatique (mEq/l)	145		142,1	145,9	
K^+ plasmatique (mEq/l)	4		3,9	4,08	
Na^+ urinaire (mEq/l)	47,16	87●	97,4●	90,2●	78,6●
K^+ urinaire (mEq/l)	31,4	30,30	29,60	27,8	26,2
Cl^- urinaire (mEq/l)	48,05	94,46●	106,8●	97●	93,2●
Débit urinaire (ml/mn)	2,43	3,86●	4,05●	4,07●	3,86●
Excrétion du Na^+ (μEq/mn)	129,79	371,2●	408,32●	375,34●	304,55●
Excrétion du K^+ (μEq/mn)	78,12	117,4●	122,7●	114,48	101,62
Excrétion du Cl^- (μEq/mn)	137,48	395,14●	450,61●	400,72●	374,59●
pH	6,79	6,76	6,81	6,78	6,67

NOMBRE D'ANIMAUX = 5

● $p < 0,05$

deux électrolytes.

La concentration dans les urines du potassium n'est pas modifiée : son excrétion est un peu augmentée.

• Sanguins : il n'a pas été observé de modifications des taux plasmatiques de sodium et de potassium.

4) Effets de l'acidose et de l'alcalose sur l'action diurétique du S 1520.

Les études effectuées chez le chien anesthésié ont montré que, en acidose comme en alcalose expérimentales, le S 1520 conserve son activité diurétique et ne modifie ni la filtration glomérulaire ni la clearance du PAH.

II - ETUDES PHARMACOLOGIQUES COMPLEMENTAIRES

A) Etude du métabolisme glycémique

Le S 1520 est sans action sur :

- la glycémie
  - soit après administration unique de 100 mg/kg PO à un groupe de 5 rats
  - soit après administration répétée de 40 mg/kg/j PO pendant deux mois à un groupe de 10 rats.
- la tolérance au glucose de rats traités pendant 5 jours avec 20 mg/kg/j PO de S 1520
- la sensibilité à l'insuline du rat

Les résultats obtenus n'ont donc pas permis de conclure à une incidence du S 1520 dans le métabolisme glucidique.

B) Recherche d'action du S 1520 sur le système Cardio-Vasculaire

Chez le chien anesthésié, recevant par voie intra-veineuse une dose unique de 1 mg/kg de S 1520, l'étude des différents

paramètres cardio-vasculaires 10 et 30 minutes après l'injection montre que le S 1520 est dépourvu d'activité sur le système cardio-vasculaire.

En effet, le S 1520 n'a induit aucune modification de :

- la pression artérielle : systolique, diastolique, moyenne
- la fréquence cardiaque
- le débit cardiaque et le débit systolique
- le travail du coeur gauche
- la résistance périphérique totale
- la pression artérielle et la résistance vasculaire pulmonaires
- le travail du coeur droit.

III - CONCLUSION

Chez les espèces animales étudiées, le S 1520 montre des propriétés diurétiques importantes et durables. La courbe dose-action se situe entre 0,1 et 1 mg/kg aussi bien par voie intraveineuse que per os ; cela montre une bonne absorption orale de cette substance.

La propriété la plus caractéristique du S 1520 est sa longue durée d'action qui est supérieure à 24 heures. En outre, l'activité diurétique persiste aussi bien en acidose qu'en alcalose.

En administration aiguë chez le chien, le S 1520 est dépourvu d'action sur l'hémodynamique rénale, la filtration glomérulaire, la pression artérielle et le débit cardiaque : cela montre que cette substance est dépourvue d'action cardiovasculaire propre.

Cependant, l'effet diurétique doit engendrer, à plus long terme, des modifications importantes de l'hémodynamique systémique du fait de la déplétion hydrosodée qui

entraîne une diminution du volume plasmatique et du volume liquidien extracellulaire : ce sont des phénomènes hémodynamiques consécutifs à l'effet diurétique.

La longue durée d'action de cette substance laisse espérer des résultats particulièrement favorables dans le traitement de l'hypertension et également en cardiologie.

Le S 1520 se présente donc comme un diurétique puissant de longue durée d'action, de faible toxicité. La pharmacologie n'a pas mis en évidence d'autres propriétés que l'effet diurétique.

CHAPITRE IV

ETUDE D'EFFICACITE, DE DUREE ET DE DELAI D'ACTION DU 1520 SE ADMINISTRE EN UNE PRISE UNIQUE DE 40 MILLIGRAMMES

Cette première étude en aigu a été réalisée dans le service du professeur MILLIEZ à l'Hôpital BROUSSAIS. Son but était de s'assurer de l'efficacité du 1520 SE en clinique, c'est-à-dire de vérifier si les espérances pharmacologiques ne seraient pas déçues sur le plan de l'efficacité ou compromises pour des questions de tolérance. On a particulièrement étudié durée et délai d'action en pratiquant des échantillons urinaires fractionnés sur une période de 24 heures.

I) Protocole

- L'étude a porté sur 5 malades présentant les affections suivantes :
  - L H E R : H.T.A. + Obésité essentielle
  - P A U : H.T.A. modérée essentielle
  - P E R : Cirrhose hyper Gammaglobulinémique sans syndrome oedémateux
  - A R N : Protéinurie sans H.T.A.
  - M A T : H.T.A. la bile du sujet jeune

  Tous avaient une fonction rénale normale.

- Sur le plan clinique, on a suivi :

  Poids, volume urinaire, tension artérielle et signes d'intolérance éventuels.

- Sur le plan biologique, on a pratiqué les dosages suivants :

  Sodium et Potassium urinaires, sur des échantillons fractionnés : $8^h - 11^h$, $11^h - 14^h$, $14^h - 20^h$, $20^h - 8^h$.

  Dans le sang : Sodium, Potassium, Chlore, Bicarbonates, Protides, Urée, Créatinine, Acide Urique, Glycémie.

  Les Clearances de la créatinine et de l'acide urique ont été calculées.

II) Les résultats sont consignés dans les tableaux

III) Commentaires

1) Le diurétique est remarquable par :

a) sa puissance : une prise unique de 40 mg a pu faire perdre jusqu'à 3 kilos de poids

b) sa rapidité d'action : le débit urinaire du sodium augmente de 4 à 6 fois dès les trois premières heures qui suivent l'absorption du 1520 SE

c) sa durée d'action : l'effet natriurétique se prolonge au moins 27 heures après la prise du médicament

d) son site d'action : la kaliurèse est accrue dès les premières heures ; ceci reflète l'apport accru de sodium, au niveau du tube distal, et, est argument pour penser que le diurétique agit soit au niveau du tube proximal, soit au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé.

Mais le site d'action ne pourra être précisé qu'après étude du T_c H_2O et de la clearance de l'eau libre sur d'autres malades.

2) La tolérance de cette dose unique a été très bonne :

- Tolérance parfaite sur le plan digestif

- Le malaise d'hypotension orthostatique noté une fois est la conséquence de la déplétion sodée sur la tension artérielle qui diminue dans tous les cas

- Aucune anomalie hématologique ou des fonctions hépatiques imputable ou diurétique n'a été constatée.

3) Avec cette dose unique de 40 mg, certains effets métaboliques secondaires sont nets :

•Diminution de la filtration glomérulaire et montée de l'urée sanguine

- Diminution de la clearance de l'Acide Urique et montée de l'Uricémie

- Hypokaliémie

Par contre, la glycémie reste stable.
Donc, pour un traitement au long cours, on sera amené à prescrire une dose de 1520 SE nettement moins forte (10 mg).

	LHER		PAU		PER		ARN		MAT	
POIDS EN KG	AV.	AP.	AV.	AP.	AV.	AP.	AV.	AP.	AV.	AP.
	97	94	67	64,6	50	49	66,800	65,200	83,400	81
TENSION ARTERIELLE	17/10,5 14/10	13/8 13/8,5	13/10 14/10	11/7,5 malaise hypotension	13/8 11/8	11/7 10,5/6	12/7,5	11/7	12/8	12/8
VOLUMES URINAIRES en cc										
Contrôle 1er Jour	1320		820		1560		915		1400	
Contrôle 2e Jour	1400		1240		1260		2190		1060	
Traitement 1er Jour → 1520 SE-40 mg prise unique	3580		1980		1600		2330		2550	
Traitement 2e Jour	1880		1220		1000		1990		2080	
Traitement 3e Jour	1840		540		1620		1910		-	

VOLUMES URINAIRES COMPARES en CC

Prise unique de 40 mg
1520 SE

		Contrôle 1er jour	Contrôle 2e jour	1er jour de traitement
LHER	8 H - 11 H	130	100	820
	11 H - 14 H	245	100	610
PER	8 H - 11 H	180	60	290
	11 H - 14 H	100	165	150
PAU	8 H - 11 H	170	120	300
	11 H - 14 H	185	85	400
ARN	8 H - 11 H	40	320	90
	11 H - 14 H	125	400	440
MAT	8 H - 11 H	240	320	250
	11 H - 14 H	180	180	240

	Horaire de recueil des urines	LHER	PER	PAU	ARN	MAT
1er jour de contrôle	8 H-11 H	21/42	50/22	32/34	27/14	41/76
	11 H-14 H	20/37	30/15	6/26	64/52	33/50
	14 H-20 H	39/24	18/5	9/34	47/23	16/53
	20 H- 8 H	18/30	56/20	29/30	47/23	11/46
2e jour de contrôle	8 H-11 H	34/50	32/10	44/47	23/128	92/137
	11 H-14 H	30/45	53/17	31/28	151/47	23/29
	14 H-20 H	58/15	26/4	47/22	225/70	30/89
	20 H- 8 H	33/30	33/8	105/23	68/37	24/27
Traitement 1er jour (1 prise unique de 40 mg)	8 H-11 H	50/114	62/50	83/42	51/52	35/139
	11 H-14 H	456/106	106/26	202/87	262/123	258/137
	14 H-20 H	280/70	29/8	145/75	252/89	348/110
	20 H- 8 H	97/48	108/21	115/21	124/43	117/96
2e jour après prise de produit.	8 H-11 H	110/100	127/36	187/61	134/95	226/100
	11 H-14 H	20/54	8/4	66/53	79/64	64/68
	14 H-20 H	44/126	22/21	56/63	145/64	92/90
	20 H- 8 H	29/69	40/16	16/44	99/46	80/101
3e jour après prise de produit.	8 H-11 H	44/115	37/27	38/42	112/77	
	11 H-14 H	18/76	26/20	19/23	133/80	
	14 H-20 H	10/84	7/5	30/33	79/74	
	20 H- 8 H	46/78	38/26	22/23	59/56	

Na/K urinaires en échantillons fractionnés et en meq/min.

Résultats d'une prise unique de 1520 SE 40 mg

CONTROLE DES PARAMETRES SANGUINS

	SODIUM meq/1		CHLORE meq/1		POTASSIUM meq/1		BICARBONATES meq/1		HEMATOCRITE		PROTIDES g/1		UREE g/1	
	AV.	AP.	AV.	AP.	AV.	AP.	AV.	AP.	AV.	AP.	AV.	AP.	AV.	AP.
LHER	136	131	102	91	4.1	2.8	24	26	47	52	73	79	0.25	0.40
PAU	139	133	103	97	4	3.4	26	24	40	41	76	76	0.20	0.45
PER	134	130	101	95	4.8	3.4	20	23	40	46	75	86	0.15	0.25
ARN	137	134	106	96	4.3	4.4	21	25	48	52	73	86	0.30	0.45
MAT	139	132	103	94	4.2	3.4	25	27	47	49	75	82	0.35	0.30

	CREATININEMIE (mg/1).		CLEARANCE CREATININE ml/mn		URICEMIE (mg/1)		CLEARANCE ACIDE URIQUE (ml/mn)		GLYCEMIE en (g/1)	
	AV.	AP.	AV.	AP.	AV.	AP.	AV.	AP.	AV.	AP.
LHER	9	11	190	155	52	76	8,8	4,1	0,95	1
PAU	9	13	100	72	32	56	10	6,5	0,95	0,85
PER	5	8.5	90	43	43	42	4,9	3,8	1,05	0,95
ARN	12	18	108	105	56	80	6,2	2		
MAT	12	11	120	118	?	80	2,9			

CHAPITRE V

ETUDE APPROFONDIE DE L'ACTION DU 1520 SE (20mg par voie orale) EN AIGU ET EN SUB-CHRONIQUE

Huit malades ont été suivis dans le service du professeur TRAEGER à l'hôpital de l'ANTIQUAILLE (Lyon), en vue d'étudier en détail les effets du 1520 SE. Tous ces malades, sauf un, avaient une valeur fonctionnelle rénale normale.

I) Etude de l'effet d'une prise unique de 20mg de 1520 SE par voie orale.

Cette étude en aigu a été faite chez 5 malades dont la valeur fonctionnelle rénale était normale.

1) PROTOCOLE

Les cinq sujets retenus ont reçu pendant les 3 jours précédant l'épreuve aiguë un régime alimentaire contrôlé, apportant 2 g de sel par jour. L'excrétion urinaire du sodium, de ces sujets, a été vérifiée et toujours inférieure à 150 mEq par litre.

Le jour de l'épreuve, le sujet à jeun depuis 12 heures, mis sous surveillance médicale reste couché pendant les six heures d'observation.

Après la mise en place d'une sonde vésicale, la vessie est vidée très soigneusement.

Schéma d'une épreuve :

- Pesée avant
- A - 60 mn : Urines non conservées
- de - 60 mn au temps 0 : la vessie se remplit et on recueille au temps 0 les urines de l'heure précédente :

  Volume urinaire témoin U_T

  Temps 0 :
  - Prise de sang pour déterminer les paramètres témoins,
  - Puis administration de 20 mg de 1520 SE avec 50 ml d'eau

- Ensuite recueil chronologique des urines à :
  + 30 mn : U_1

+ 60 mn : U_2

+ 90 mn : U_3

+ 120 mn : U_4

+ 180 mn : U_5

+ 240 mn : U_6

+ 300 mn : U_7

- Fin de la 6ème heure : Prise de sang

- Pesée après

● Dosages :

- Sur chaque échantillon plasmatique et urinaire sont effectués les dosages suivants :

Na^+, K^+, Cl^-, Calcium, Phosphore

Urée, Créatinine, Acide Urique

Osmolarité

pH, CO_2 total

- Dans les urines sont dosés en outre :

Acidité titrable

Ammoniaque

● Pour chaque échantillon urinaire sont calculés :

- le débit urinaire $\dot{V}$ (ml/mn)

- l'élimination d'électrolytes Na, K, Cl, Ca, P (micro Eq/mn)

- l'élimination des ions H^+, NH_4^+, CO_3H - (micro Eq/mn)

- les clearances de : Créatinine, Urée, Acide Urique

- la clearance osmolaire, dont on déduit la clearance de l'eau libre (C_{H2O})

- lorsque la clearance osmolaire est plus élevée que la

valeur de $\dot{V}$, on peut calculer le débit d'eau libre réabsorbé ($T_c\ H_2O$)

2) EXPRESSION DES RESULTATS :

- Pour la plupart des paramètres étudiés, on utilise les moyennes arithmétiques obtenues à partir des 5 valeurs individuelles, et les facteurs de multiplication correspondants :

$$\frac{\text{moyenne } U_1}{\text{moyenne } U_T} \quad , \quad \frac{\text{moyenne } U_2}{\text{moyenne } U_T} \quad \text{etc...}$$

le facteur de multiplication représente donc la variation par rapport à la valeur témoin ramenée à 1.

- Les résultats sont présentés dans les tableaux 1 à 6.

Tableau n° 1 : Etude du débit urinaire et des électrolytes urinaires

		U_T	U_1	U_2	U_3	U_4	U_5	U_6	U_7
$V_{ml/mn}$	1	1,06	2,60	3,60	2,07	1,66	1,26	0,70	0,76
	2	1,13	1,20	1,73	1,50	1,40	1,50	1,93	1,96
	3	3,05	8,40	4,96	1,66	1,26	1,08	2,36	4,33
	4	0,43	0,76	0,63	1,10	0,73	2,01	4,30	5,29
	5	1,41	4,45	6,74	3,03	4,17	2,41	5,12	5,18
MOYENNE		1,41	3,48	3,53	1,87	1,84	1,65	2,88	3,50
Facteur de multiplication		1	2,46	2,50	1,32	1,30	1,17	2,04	2,48
Na μEq/mn	1	93,8	171,6	147,6	116,9	114,5	126,6	107,1	133,4
	2	95,5	109,2	184,8	141	142,1	171	258,6	272,4
	3	91,5	151,2	89,3	87,9	109,6	126,4	345,7	582,4
	4	62,3	126,1	98,9	209,6	149,7	378,9	670,8	714
	5	215	396	377,4	307,5	412,8	343,4	581,1	730,4
MOYENNE		111,6	190,8	173,6	172,58	185,74	229,26	392,66	486,52
Facteur de multiplication		1	1,70	1,55	1,54	1,66	2,05	3,51	4,35
K μEq/mn	1	81,6	80,6	57,6	41,4	43,1	46,6	45,5	47,1
	2	58,8	57,6	65,7	55,5	51,8	52,5	57,9	56,8
	3	118,9	142,8	59,5	48,1	56,7	61,6	108,6	134,3
	4	25,4	30,4	20,8	35,2	24,1	60,3	103,2	95,2
	5	63,4	124,6	114,6	87,9	120,9	84,3	107,5	98,4
MOYENNE		69,62	87,2	63,64	53,62	59,32	61,06	84,54	86,36
Facteur de multiplication		1	1,25	0,91	0,77	0,85	0,87	1,21	1,24
Cl μEq/mn	1	103,9	179,4	158,4	164,2	114,5	114,6	98,7	138,3
	2	87	100,8	134,9	117	117,6	141	229,7	241,1
	3	106,7	134,4	64,5	76,4	93,2	113,4	318,6	523,9
	4	86,4	162,6	137,3	255,2	166,4	404	657,9	682,4
	5	414,5	476,1	431,4	357,5	479,6	412,1	640	782,2
MOYENNE		159,7	210,6	185,3	194,0	194,5	237,0	389	473,6
Facteur de multiplication		1	1,31	1,16	1,21	1,21	1,48	2,43	2,96
Rapport Na/K		1,60	2,18	2,72	3,22	3,13	3,75	4,63	5,63
Facteur de multiplication		1	1,36	1,70	2,01	1,95	2,34	2,90	3,51

Tableau n° 2 : Moyennes et Facteurs de Multiplication pour

le débit urinaire et l'excrétion urinaire des électrolytes

		U_T	U_1	U_2	U_3	U_4	U_5	U_6	U_7
V ml/mn	M	1,41	3,48	3,53	1,87	1,84	1,65	2,88	3,50
	FM	1	2,46	2,50	1,32	1,30	1,17	2,04	2,48
Na μEq/mn	M	111,6	190,8	173,6	172,58	185,74	229,26	392,66	486,52
	FM	1	1,70	1,55	1,54	1,66	2,05	3,51	4,35
K μEq/mn	M	69,62	87,2	63,64	53,62	59,32	61,06	84,54	86,36
	FM	1	1,25	0,91	0,77	0,85	0,87	1,21	1,24
Cl μEq/mn	M	159,7	210,6	185,3	194,0	195,5	237,0	389	473,6
	FM	1	1,31	1,15	1,21	1,21	1,48	2,43	2,96
rapport Na/K	M	1,60	2,18	2,72	3,22	3,13	3,75	4,63	5,63
	FM	1	1,36	1,70	2,01	1,95	2,34	2,90	3,51
Ca μg/mn	M	127,66	156,38	160,98	136,52	108,88	112,68	120,38	142,7
	FM	1	1,22	1,26	1,06	0,85	0,88	0,94	1,11
P μg/mn	M	235,94	345,72	252,1	229,64	256,32	263,78	416,34	750,14
	FM	1	1,46	1,06	0,97	1,08	1,11	1,76	3,17

M = moyenne

F = facteur de multiplication

Tableau n° 3 : Clearances de la Créatinine, de l'urée, de l'Acide Urique et clearance osmolaire.

		U_T	U_1	U_2	U_3	U_4	U_5	U_6	U_7
Cl Créatinine (ml/mn)	M	127,62	131,94	91,96	94,68	101,50	100,46	103,60	116,40
	FM		1,03	0,72	0,74	0,79	0,78	0,81	0,91
Cl Urée (ml/mn)	M	52,02	72	57,96	55,82	49,10	51,82	49,42	56,86
	FM		1,38	1,11	1,07	0,94	0,99	0,95	1,09
Cl Ac. Urique (ml/mn)	M	13,82	16,12	12,70	12,52	12,18	12,16	11,08	11,62
	FM		1,16	0,91	0,90	0,88	0,87	0,80	0,84
Cl osmolaire (ml/mn)	M	1,99	2,95	2,52	2,29	2,40	2,72	4,09	4,82
	FM		1,48	1,26	1,15	1,20	1,36	2,05	2,42

Tableau n° 4 : Etude de la clearance de l'eau libre

		U_T	U_1	U_2	U_3	U_4	U_5	U_6	U_7
CH_2O libre (ml/mn)	1	- 0,64	+ 0,15	+ 1,18	+ 0,48	+ 0,07	- 0,37	- 0,69	- 0,92
	2	- 0,32	- 0,39	- 0,32	- 0,31	- 0,36	- 0,45	- 0,69	- 0,78
	3	+ 0,66	+ 5,02	+ 3,34	+ 0,30	- 0,30	- 0,63	- 1,52	- 1,41
	4	- 0,83	- 1,29	- 1,09	- 1,85	- 1,31	- 2,28	- 2,30	- 1,39
	5	- 1,78	- 0,87	+ 1,95	- 0,74	- 0,91	- 1,62	- 0,88	- 2,06

Tableau n° 5 : Modifications de l'équilibre acido-basique urinaire

		U_T	U_1	U_2	U_3	U_4	U_5	U_6	U_7
pH	M	7,06	7,35	7,22	7,48	7,58	7,64	7,70	7,67
	FM		1,04	1,02	1,06	1,07	1,08	1,09	1,09
NH_4 µEq/mn	M	14,44	14,34	13,39	11,08	8,92	7,78	6,51	8,66
	FM		0,99	0,92	0,76	0,61	0,53	0,45	0,59
CO_3H^- µEq/mn	M	36,86	48,42	46,82	39,4	41,44	55,42	101,54	127,94
	FM		1,31	1,27	1,06	1,12	1,50	2,75	3,47
H^+ µEq/mn	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	4,96	0	0	0	0	0
	4	5,41	-	1,89	0	0	0	0	0
	5	16,90	3,60	3,37	2,40	3,75	0,72	1,53	1,55

Tableau n° 6 : Modifications du Poids

Sujet	Poids avant	Poids après	Variation
1	45,750 kg	45,200 kg	- 550 g
2	61,500	60,800	- 700
3	63	61,800	- 1200
4	61,750	61,100	- 650
5	68	66,500	- 1500

Tableau n° 7 : Paramètres sanguins avant et après l'épreuve

	N° 1		N° 2		N° 3		N° 4		N° 5	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
Cl mEq/l	103	103	102	102	104	105	103	102	105	104
Na mEq/l	138	136,5	138,5	138,5	139,5	139,5	139	139	138	138
K mEq/l	3,5	3,4	4	4	3,7	3,4	3,9	3,7	4,1	3,5
Osmolarité mOsm/l	288	281	291	293	300	297	298	292	298	300
Ca mg/l	99	101	96,5	98,5	101	103	97	95	88,5	91,5
P mg/l	42	50	32	40	33	37	30,5	40	35	39
pH	7,36	7,41	7,36	7,37	7,38	7,35	7,35	7,33	7,35	7,39
CO_3H^- mEq/l	28,8	28,8	32	33,6	23,6	24	29,6	29,6	24,5	22
Créatinine mg/l	7	7,5	13,5	13	7,25	7	11	10	6,5	7,5
Urée g/l	0,23	0,18	0,29	0,30	0,23	0,19	0,21	0,18	0,30	0,24
Acide Urique mg/l	41	38,5	20	31,5	28	32	41	45	33	34
Ammoniémie mg/l	-	-	-	-	-	-	0,44	0,50	-	-

3) COMMENTAIRE DES RESULTATS

a) Action sur la diurèse et l'excrétion des électrolytes Cl, Na, K.

L'examen du tableau qui rassemble les facteurs de variation de ces différents paramètres (tableau n° 1) permet les conclusions suivantes :

- Il existe une augmentation de la diurèse notable, et qui présente deux clochers : le premier, dès la première demi-heure, jusqu'à la fin de la première heure ; cette 1ère augmentation paraît être une diurèse aqueuse, plus que saliurétique, l'augmentation de l'excrétion des électrolytes étant nettement moins importante : cette diurèse aqueuse ne peut pas être rattachée à l'ingestion simultanée de 50 ml d'eau lors de la prise du 1520 SE, cette quantité étant minime par rapport à l'augmentation de diurèse.

Le 2ème point maximum de la courbe de diurèse est trouvé à la fin de la 5ème heure, et il s'agit là d'une augmentation de la diurèse liée à une excrétion très augmentée des électrolytes ;

En effet, l'excrétion du sodium varie de 111 micro Eq/mn à la période témoin à 486 micro Eq/mn la 5ème heure après l'ingestion de 1520 SE. L'excrétion du chlore est majorée de façon parallèle à celle du sodium, mais l'amplitude de l'augmentation est moindre comme en témoignant les facteurs de multiplication pour ces deux électrolytes.

L'excrétion du potassium légèrement augmentée à la 30ème minute, à la 4ème et à la 5ème heure, est diminuée dans les échantillons U_2, U_3, U_4, U_5.

Le rapport Na+/K+ s'élève d'ailleurs progressivement pour atteindre à la 5ème heure une valeur supérieure à 5,5.

Ainsi, le 1520 SE apparaît dans ces tests, être un salidiurétique plus qu'un diurétique dans les 4ème et 5ème heure qui suivent son ingestion, et ne semble pas modifier de façon importante la kaliurèse.

Le taux sanguin des électrolytes Cl, Na, K n'est pas modifié par l'administration du 1520 SE (tableau n° 7), il n'y a en particulier aucune variation notable de la kaliémie.

b) Action sur l'excrétion du calcium et des phosphates :

Si la calciurie n'est pratiquement pas modifiée par le 1520 SE (tableau n° 2), il paraît juste de retenir une augmentation de la phosphaturie à la 4ème et à la 5ème heure après l'ingestion du produit ; la phosphaturie passe en effet de 236 microg/mn à 750 microg/mn à la 5ème heure, ce qui correspond à un facteur de multiplication supérieur à 3, qui ne peut donc être considéré comme négligeable. La calcémie restant constante, il apparaît aussi une légère augmentation de la phosphorémie (tableau n° 7 allant de 4 à 9,5 mg/l.

c) Action sur l'équilibre acido-basique (tableau n° 5)

Aucune modification sanguine n'est mise en évidence quant au pH et au contenu de CO_2. Par contre, l'action alcalinisante du 1520 SE apparaît indéniable.

- le pH urinaire évolue toujours, et dès la 90ème minute de façon formelle vers des valeurs plus alcalines.

- l'acidité titrable reste nulle ou devient négligeable.

- l'excrétion d'ammoniaque diminue dans toutes les épreuves.

- l'excrétion de bicarbonate est au contraire nettement majorée puisque le facteur de multiplication atteint 2,75 à la 4ème heure, 3,47 à la 5ème heure après la prise du 1520 SE.

d) Action sur la valeur fonctionnelle rénale

La filtration glomérulaire, mesurée par la clearance de la créatinine, est modifiée par l'action du diurétique : le tableau n° 3 met en évidence une diminution de cette clearance, allant de 20 % à la fin de la première heure à 9 % à la cinquième heure ; cette baisse de la filtration est donc minime en fin d'épreuve, alors que

l'action saliurétique est maximum ; de toute façon elle ne provoque aucune modification de la créatininémie et de l'azotémie (tableau n° 7

La clearance de l'urée reste pratiquement constante au cours de l'épreuve, cette conservation de l'excrétion uréique, malgré une baisse ou la filtration glomérulaire peut être rattachée à l'augmentation du débit urinaire provoquée par le 1520 SE.

La clearance de l'acide urique est par contre diminuée, de 9 à 20 % suivant les périodes, ce qui correspond d'ailleurs aux modifications de la filtration glomérulaire citées plus haut. Il n'y a pas de variation nette de l'uricémie au cours de ces épreuves brèves et c'est l'étude clinique de l'administration du 1520 SE en cure chronique qui permettra de dire si cet effet dépresseur du 1520 SE provoqu à la longue, une rétention des produits azotés.

e) Action sur l'élimination de l'eau

L'élimination de l'eau est représentée par les valeurs de la clearance de l'eau libre.

En étudiant les tableaux n° 3 et 4, deux constatations s'imposent :

- Il y a une nette négativation, ou une augmentation des "valeurs négatives" de la clearance de l'eau libre, c'est-à-dire une augmentation de la réabsorption d'eau, ainsi pouvons nous penser que la réabsorption de l'eau en niveau du tube distal doit être maintenue.

- L'augmentation de la clearance osmolaire surtout nette aux 4ème et 5ème heures après la prise de 1520 SE prouve que les substances osmotiquement efficaces, avec en premier plan les électrolytes Na^+ et Cl^- sont éliminés à ce moment là en quantité importante et maximum.

Ces deux arguments permettent encore d'affirmer l'effet saliurétique plus que diurétique du 1520 SE.

f) Variations du poids des sujets

L'effet diurétique du 1520 SE est souligné par l'étude du

poids des sujets avant et après l'épreuve.

Le tableau n° 6 chiffre la perte de poids constatée dans les cinq cas, à la cinquième heure après l'ingestion du produit : cette perte de poids varie de 550 g à 1500 g, la moyenne étant de 920 g, ce qui est en cinq heures une diminution notable du poids.

Pour des raisons techniques le dosage de l'ammoniémie n'a pu être fait que dans un cas.

Dans le cas n° 4, les valeurs de l'ammoniémie étant de 44 mg/l avant l'épreuve, de 50 mg/l après l'épreuve, ne permettent pas de conclusion formelle, mais ne mettent pas en évidence de modifications importantes de ce paramètre sanguin (tableau n° 7).

Ces épreuves pratiquées chez des sujets à valeur fonctionnelle rénale normale permettent de considérer le 1520 SE comme un diurétique actif, à action un peu retardée, provoquant une diurèse chlorurée sodique maximum à la cinquième heure après l'ingestion de 20 mg du produit.

Le point d'action du 1520 SE ne peut, à la lumière de ces épreuves, être précisé, de façon formelle : on peut penser qu'il abaisse la réabsorption proximale du sodium ; toutefois l'augmentation nette de la clearance osmolaire semble prouver qu'il a aussi une action au niveau du tube distal, et peut être du tube collecteur.

L'augmentation très nette de l'excrétion des bicarbonates et l'alcalinisation des urines fait suspecter une action du 1520 SE sur l'anhydrase carbonique ; si cette action n'entraîne pas de modifications des paramètres sanguins au cours d'une épreuve courte, il faudra les constatations des cures prolongées pour conclure sur ce point.

Il faut signaler en outre, l'effet très peu important du 1520 SE sur la kaliémie, au cours de ces épreuves courtes, même au moment de la diurèse sodique maximum.

Enfin, la tolérance du 1520 SE administré à la dose de 20 mg en une seule prise a été parfaite.

II) Etude de l'action du 1520 SE par voie orale en sub-chronique.

Cette étude a consisté à suivre 3 sujets recevant chacun 20 mg par jour de 1520 SE pendant 5 - 6 jours.

1) PROTOCOLE

1°) Il s'agit de malades hospitalisés qui, pendant cinq jours précédents, reçoivent un régime désodé moyen apportant 2 g de sel additionnés de la prise contrôlée de 5 g de ClNa. Ce régime est ensuite poursuivi pendant le temps d'administration du produit.

- L'apport potassique est de 50 à 70 mq par 24 heures, cependant, à partir du troisième jour, l'hypokaliémie a nécessité la prise supplémentaire de 2 g de ClK par la bouche.

- Les sujets sont indemnes d'oedèmes et d'insuffisance rénale. Cependant, si deux sujets avaient des fonctions rénales entièrement normales, l'un était hypertendu et présentait une amputation de 40 % environ de la valeur fonctionnelle.

- Le traitement consiste en la prise exclusive du 1520 SE, une gélule de 20 mg au repas de midi pendant une période de 5 à 6 jours

2°) La surveillance clinique a consisté en l'appréciation du poids et de la pression artérielle.

La surveillance biologique a consisté en une numération-formule leucocytaire avant et en fin de traitement, la mesure des transaminases, du sédiment urinaire et de la protéinurie.

3°) L'efficacité a été contrôlée par l'étude du débit urinaire quotidien de l'eau, du Na, Cl, K, urée, Ca, P, Mg, acide urique et la surveillance du taux plasmatique de l'urée, du Cl, Na, K, des protéines, de l'hématocrite, du taux des bicarbonates, Ca, P, Mg, acide urique et de la glycémie.

2) EXPRESSION DES RESULTATS

Ils sont figurés à chaque observation suivant les unités qui sont indiquées ci-dessous :

Dans les urines :

diurèse en ml/24 heures ; Cl, Na, K en meq par 24 heures ;
Urée en g par 24 heures ;
Ca, P, Mg, acide urique en mg par 24 heures.

Dans le plasma :

la glycémie, l'urée en g° % ;
Cl, Na, K, bicarbonate, protéines en meq ‰ ;
hématocrite en % ;
Ca, P, Mg, acide urique en mg ‰.

J. T. = jours témoins

$J_{1, 2, 3, 4, 5, 6,}$ = jours premier, deuxième, troisième... du traitement.

a) POL. Marie - 57 ans

Cette malade présente une hypertension artérielle datant de cinq ans. L'hypertension n'est pas sévère, minima à 100 mm de Hg, fond d'oeil de stade 1, électro-cardiogramme normal. Il n'y a pas d'albumine dans les urines, le compte d'Addis est normal, l'urographie et l'artériographie sont normales, l'aldostéronurie est à 16 microgrammes par jour.

La clearance de l'hyposulfite est de 56 ml/mn, la clearance du PAH de 292 ml/mn et la clearance de l'urée de 37 ml/mn. Ce malade présente donc une amputation nette de sa valeur fonctionnelle rénale.

a) POL. Marie, 57 ans

Cette malade présente une hypertension artérielle datant de cinq ans.

L'hypertension n'est pas sévère, minima à 100 mm de Hg, fond d'oeil de stade 1, électro-cardiogramme normal. Il n'y a pas d'albumine dans les urines, le compte d'Addis est normal, l'urographie et l'artériographie sont normales, l'aldostéronurie est à 16 microgrammes par jour.

La clearance de l'hyposulfite est de 56 ml/mn, la clearance du PAH de 292 ml/mn et la clearance de l'urée de 37 ml/mn. Cette malade présente donc une amputation nette de sa valeur fonctionnelle rénale.

TABLEAU N° 1 - DEBITS URINAIRES

J	Cl	Na	K	Urée	Ca	P	Mg	Acide Urique	Diurèse
JT	71	67	58	11	75	320	45		800
JT	54	59	47	10				340	1100
JT	88	77	87	11	82	350	37	345	950
J1	131	111	83	11	77	470	69	450	1700
J2	170	161	98	7	120	815	109	405	1400
J3	163	159	94	8	140	520	146	545	1200
J4	102	108	120	11	96	550	113	470	950
J5	112	41	95	8	107	820	95	355	1100

TABLEAU N° 2 - SURVEILLANCE PLASMATIQUE

	Urée	Cl	Na	K	Bicar.	Prot.	Hémat.	Gly.	Ca	P	Mg	Ac.Ur.
JT	0,24	102	144	3,2	26	15,7	37	0,98	95		26	61
JT	0,25	104	143	3,3	29	14,8	37	1,02	101	44	26	62
J1	0,21	104	147	3,1	20	14,5	30	1,08	102	41	17	56
J2	0,20	103	144	2,8	27	14,5	35	1,03				56
J3	0,22	103	144	3,2	28	15	37	0,94	103	48	19	61
J4												
J5	0,22	104	141	2,6	25	15,7	37					62
J6	0,23	103	140	2,8	26	14,5	32	0,96	97	39	24	55

La perte de poids a été de 1 kg. La pression artérielle est restée inchangée à 19/10.

b) UNG. Concilia, 15 ans

Albuminurie transitoire post-angineuse avec tests streptococciques positifs. Disparition de l'albuminurie, immuno-électrophorèses normales. Bilan normal. Urographie et cystographie négatives. Clearance de la créatinine à 96 ml.mn, clearance de l'urée à 52 ml/mn..

DEBITS URINAIRES

	Cl	Na	K	Urée	Ca	P	Mg	Acide Urique	Diurèse
JT	65	55	25	13	127	34	19	270	1200
JT	32	27	24	8	91	85	34	300	800
J1	242	199	94	14	97	520	54	910	2200
J2	155	103	93	12	84	930	131	1820	1100
J3	155	106	84	15	73	1100	85	480	1100
J4	140	101	97	18	53	660	27	690	800
J5	59	77	62	16	113	1240	56	520	1300
J6	70	36	86	15	92	620	25		1000

SURVEILLANCE PLASMATIQUE

	Urée	Cl	Na	K	Bicar.	Prot.	Hc	Gly.	Ca	P	Mg	Ac.Ur.
JT	0,33	106	139	3,5	22	17,1	36		97	51	26	56
JT	0,32	108	141	3,5	22	18,6	37	1,02				
J1	0,21	98	137	3,5	26	18,1	39	0,96	95	48	24	53
J2	0,26	95	138	2,5	27,5	17,9	39	0,90	101	46	24	
J3	0,30	95	134	2,9	30	18	37	0,94	105	47	21	51
J4												
J5	0,33	90	136	3	31	16,1	34	0,96	102	48	23	47

La perte de poids a été de 2 kg. la pression artérielle est passee de 10/10 à 14 8, sans hypotension orthostatique.

c) LEV Nicole - 20 ans

Proteinurie intermittente orthostatique : immuno-électrophorèses normales, clearance de la creatinine à 134, clearance de l'uree à 77 ml/mn, urographie et cystographie normales.

RESULTS URINAIRES

J	Cl	Na	K	Urée	Ca	P	Mg	Acidity	Densités
JT	84	60	62	23	125	510		82	800
JT	82	60	38	12	140	810	48	184	1150
JT	81	53	66	19	98	280	24		800
J1	183	165	58	13	91	1340	77	640	1400
J2	151	119	58	16	76	880		320	1500
J3	181	89	85	27	91	830		230	1000
J4	116	154	127	28	182	610	47	320	800
J5	125	108	117	24	230	240	85	400	1300
J6	142	121	121	18			52		1100

SURVEILLANCE PLASMATIQUE

J	Urée	Cl	Na	K	Bicar.	Prot.	Hc	Gly.	Ca	P	Mg	Ac.Ur.
JT	0,22	108	140	3,4	22,5	16,1	47		97	39		37
JT	0,25	108	143	3,4	22	16,9	45	0,72	98	38	25	39
J1	0,27	103	144	3,2	23	15,5	45	0,84	99	42	29	50
J2				2								
J3	0,37	98	144	2,7	28	16,9	47	0,73	101	40	20	
J4												
J5	0,46	99	136	2,6	29	16,3		0,71	100	31	22	50

La perte de poids a été de 2 kg et demi, la tension artérielle est passée de 10,5/6 à 9/5 sans hypotension orthostatique.

3) COMMENTAIRE

1°) Le 1520 SE à cette dose se montre d'une efficacité remarquable. On note avec une prise de 20 mg de produit pendant 5 - 6 jours, une augmentation de la diurèse qui se traduit au bout de six jours par un déficit pondéral de deux kilogs en moyenne, une augmentation très nette de la natriurèse et de la kaliurèse.

L'action est prolongée jusqu'au cinquième jour de façon notable. Il est certain qu'à cette dose, ce diurétique a une efficacité tout à fait satisfaisante et suffisante sans doute dans la plupart des cas. D'après les résultats du premier cas rapporté, il semble toutefois que l'insuffisance rénale diminue l'efficacité du diurétique de façon notable.

2°) Des effets secondaires tirés de son efficacité peuvent être notés :

- La kaliurèse importante entraîne une hypokaliémie qui a dû toujours être traitée.

- L'alcalose avec augmentation du taux des bicarbonates est nette.

- L'urée sanguine a augmenté nettement dans un cas.

- L'Acide urique sanguin s'est élevé dans un cas.

- L'élimination de l'acide urique est augmentée mais sans modification de la clearance si bien que cet effet devrait être vérifié sur une plus grande série de cas.

- Par contre, l'effet phosphaturique est constant et considérable, entraînant une baisse de la phosphorémie.

3°) Aucune modification de la numération formule du taux des transminases ou du sédiment urinaire, aucun signe clinique

d'intolérance n'a été noté.

En conclusion de cette étude en sub-chronique, on peut dire que, à cette dose de 20 mg/jour, le 1520 SE a fait preuve d'une activité très importante qui fait que ce produit devrait, au cours de cure prolongée, être employé avec des précautions qui sont nécessitées par son efficacité sur la diurèse et la natriurèse et l'hypokaliémie importante qu'entraîne l'augmentation de la kaliurèse. L'emploi d'une posologie journalière moins forte (5 - 10 mg) lors d'une cure prolongée permettra d'éviter les effets secondaires qui apparaissent aux doses élevées.

CHAPITRE VI

ETUDE DU 1520 SE

CHEZ DES MALADES PRESENTANT

UNE HYPERTENSION ARTERIELLE

Onze malades, hospitalisés pour un bilan d'hypertension artérielle, ont été suivis dans le service du Professeur LEGRAIN au Centre Médico-Chirurgical FOCH.

Les données cliniques et biologiques des malades, avant mise en route de l'essai thérapeutique sont précisées dans les tableaux I et II. Aucun de ces malades n'avait d'oedème, tous étaient indemnes de signes d'insuffisance cardiaque ou hépatique. La fonction rénale était normale chez 9 d'entre eux et légèrement déprimée chez les 2 autres avec une clearance de la créatinine respectivement à 64 et à 40 ml/mn (obs. 8 et 5).

I) Protocole d'étude

N° d'observation	1520 SE mg/jour	Durée du traitement (j)	Mode d'étude	Apport de Sodium pendant le traitement (mEq par jour)
1	40	3		≃ 20
2	20	3	Restrict. hydrique	≃ 100
3	30	3		≃ 20
4	10	3	Restrict. hydrique	≃ 100
5	10	2	Restrict. hydrique	≃ 100
6	30	3		≃ 20
7	10	2	Restrict. hydrique	≃ 100
8	10	2	Charge hydrique	≃ 100
9	10	2	Charge hydrique	≃ 100
10	40	3		≃ 20
11	10	3	Charge hydrique	≃ 20

La restriction hydrique (boissons : 5000 ml par jour) et la charge hydrique (boissons : 3000 ml par jour) ont été maintenues pendant 48 heures, commencées le jour précédent et poursuivies le premier jour de l'administration du 1520 SE, dans le but d'observer les effets du produit sur le T_c H_2O ou la clearance de l'eau libre.

- Les examens pratiqués ont été les suivants :

● Sur le plan clinique :

détermination quotidienne du poids, de la tension artérielle et du volume de la diurèse.

● Examens biologiques :

Plasma : urée, glycémie, uricémie, créatinine, Na^+, K^+, Cl^-, CO_2, osmolalité.

Ces dosages plasmatiques ont été réalisés systématiquement avant et après le traitement par le 1520 SE et parfois en cours de traitement.

Urines : urée, Na^+, K^+, Cl^-, CO_3H^-, acidité titrable, ammoniac (NH_4)

osmolalité, calciurie, créatinurie.

Ces dosages ont été faits quotidiennement, commencés au moins un jour avant le début du traitement par le 1520 SE et continués au moins un jour après.

Les éliminations urinaires sont exprimées en mg (ou mEq) par 24 heures. La clearance de la créatinine endogène, la clearance de l'eau libre ou le T_c H_2O ont été calculés selon les formules classiques et exprimées en ml par minute.

Le débit urinaire des ions H^+ a été calculé selon la formule d'Elkinton (H^+ = A. T. + NH_4 - CO_3H) et exprimé en mEq par 24 heures, affecté du signe + ou -.

Tableau 1

DONNEES CLINIQUES CONCERNANT LES 11 SUJETS AVANT MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT PAR LE 1520 SE

N° d'obser.	Age (années)	Sexe	Poids (kg)	T.A. (mm Hg)	Oedème	F. O. (Keith et Wajcner)	E.C.G.	Diagnostic clinique
1	35	M	80	190-110	0	I	N	H.T.A. essentielle
2	47	M	93	180-110	0	I	N	H.T.A. pyélonéphr. chron. unilat.
3	22	M	64	180-100	0	N*	N	H.T.A. essentielle, lithiase calc.
4	48	M	69	210-140	0	I	S.V.G.*	H.T.A. tuberculose rénale
5	49	M	70	210-150	0	I	N	H.T.A. glomérulonéphrite chron.
6	47	M	68	240-150	0	III	S.V.G.	H.T.A. sténose de l'artère rén.
7	44	M	71	200-100	0	II	S.V.G.	H.T.A. essentielle
8	32	F	68	155- 95	0	I	N	H.T.A. glomérulonéphrite chron.
9	43	M	76	200-125	0	II	S.V.G.	H.T.A. réno-vasculaire
10	52	M	77	250-150	0	II	S.V.G.	H.T.A. essentielle
11	43	M	63	190-120	0	I	N	H.T.A. essentielle

* N : normal

* S.V.G. : surcharge ventriculaire gauche

Tableau 2

DONNEES BIOLOGIQUES CONCERNANT LES 11 SUJETS AVANT MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT PAR LE 1520 SE

N°	Urée S. (g/l)	Uricémie (mg/l)	Cl.créat. (ml/min)	Glycémie (g/l)	Na^+	K^+	Cl^-	CO_2 (mOsm/l)
					(mEq/l)			
1	0,25	40	123	0,95	142	4,2	102	27
2	0,40	75	82	1,10	139	3,7	99	27
3	0,35	40	98	1,05	140	5,6	107	23
4	0,30	68	82	1,05	143	4,3	100	25,5
5	0,45	80	40	1	142	4,1	100	27
6	0,30	61	85	0,85	140	4,5	98	27
7	0,30	55	82	0,80	141	4,6	100	27,5
8	0,40	65	64	1	142	4,1	101	29
9	0,45	76	88	0,95	142	3,7	100	28
10	0,20	54	84	0,90	142	3,8	98	28
11	0,30	60	80	1	142	3,6	98	26,5

II) Résumé des observations

Voir observations n° 1 à 11

OBSERVATION N° 1

BEN... Lucien - 35 ans

Homme de 35 ans, hospitalisé pour bilan d'une hypertension artérielle.

Histoire clinique

Hypertension découverte en 1960 à l'occasion d'une visite systématique, les chiffres de T.A. oscillant entre 150 et 180 mn de Hg pour la maxima. Peu de signes fonctionnels : quelques palpitations et précordialgies banales. N'a suivi aucun traitement régulier jusqu'alors.

Examen

Poids : 79 kg, taille, 1,69 m. Bon aspect général, T.A. ; 190-110 mm Hg à l'entrée ramenée sous l'influence du repos à 160-100 en régime normalement salé.
Coeur régulier, bruits normaux. E.C.G. : pas de signes de surcharge ventriculaire gauche, ondes T amples de vagotonique. Fond d'oeil : rétinopathie hypertensive stade I. Abdomen, fosses lombaires : R. A. S. Foie et rate normaux. Pas d'oedèmes des membres. Poumons : auscultation normale. Radio de thorax normale. U.I.V. et artériographie rénale normales.

Données biologiques (voir feuille annexe)

Traitement

Régime à 100 mEq de sodium par jour les 22, 23 et 24 Août, à 20 mEq/j, les 25, 26, 27 et 28 Août, puis de nouveau à 100 mEq/j les 29, 30 et 31. Supplément de potassium per os 40 mEq par jour les 29, 30 et 31 Août, 1520 SE 40 mg (4 comprimés) les 25, 26 et 27 Août.

Résultats

Effets cliniques : Perte de poids de 3 kg en 4 jours, baisse de la T.A. passée de 170-100 le 24 Août à 130-90 le 29 Août. Elévation modérée du volume de la diurèse de 1200 en moyenne avant traitement à 1800 le 1er jour du traitement avec épuisement rapide de l'effet diurétique.

Effets biologiques : (voir feuille annexe) franche augmentation des natriurèses les 1er et 2ème jours de traitement avec épuisement de l'effet natriurétique le 3ème jour. Augmentation importante de la kaliurèse. Apparition d'une hypokaliémie franche après 3 jours de traitement sans alcalose métabolique. Le débit urinaire des ions H^+ s'est élevé franchement à partir du 2ème jour de traitement. Pas d'intolérance digestive du produit mais apparition sous traitement d'une asthénie importante et d'une anorexie.

OBSERVATION N° 2

BER... Antoine - 47 ans

Homme de 47 ans, hospitalisé pour le bilan d'une hypertension artérielle.

Histoire clinique

Hypertension artérielle découverte il y a 1 an environ à 170-110 mm de Hg bien tolérée. Antécédents de suppuration péri-rénale en 1942 à la suite d'une intervention pour hydronéphrose droite.

Examen

Bon état général. Obésité, poids : 93,300 kg. Taille 1,82 m. T.A. : 180-110 au repos en régime normalement salé. Coeur régulier bruits normaux. E.C.G. : normal. Légère augmentation de volume du coeur sur la radio de thorax. Fond d'oeil : rétinopathie hypertensive au stade I
Abdomen, fosses lombaires : R.A.S.
U.I.V., artériographie rénale, diminution de taille du rein droit dont les contours sont irréguliers.

Au total hypertension artérielle bien tolérée, sans retentissement viscéral notable avec discrète atrophie du rein droit (pyélonéphrite chronique unilatérale).

Données biologiques (voir feuille annexe)

Traitement

Régime à 100 mEq de Na par jour pendant toute la durée de l'observation. 1520 SE 20 mg/jour les 30 Septembre, 1er et 2 Octobre. Restriction à 500 ml/j les 29 et 30 Septembre.

Résultats

Effets cliniques

Augmentation modérée de la diurèse. Perte de poids de 2,5 kg. Baisse sensible de la T.A. passée de 170-110 à 120-80 mm de Hg.

Effets biologiques

Franche augmentation des natriuries et des kaliémies. Apparition d'une hypokaliémie à 3,1 mEq/l nécessitant un apport de sel de potassium per os dans les suites du traitement (voir feuille annexe).

Bonne tolérance clinique du médicament.

OBSERVATION N° 3

BRU... Roland - 22 ans

Homme de 22 ans, hospitalisé pour bilan d'une hypertension artérielle associée à une lithiase calcique.

Histoire clinique

Hypertension artérielle découverte lors d'un examen systématique il y a 2 ans, la T.A. atteignait à cette époque 220-150 mm de Hg. N'a pas reçu de traitement. Aucun signe fonctionnel, pas d'incident de l'hypertension. Lithiase rénale découverte à la même époque à l'occasion

d'une crise de coliques néphrétiques, toujours à gauche.

Examen

Poids : 64 kg, taille 1,63 m. Bon aspect général. T.A. 180-100 mm de Hg à l'entrée, s'abaissant à 150-90 sous l'effet du repos, en régime normalement salé.
Coeur régulier, bruits normaux. E.C.G. normal.
Fond d'oeil normal.
Abdomen, fosses lombaires : R.A.S., foie et rate normaux.
Pas d'oedèmes des membres.
Poumons :auscultation normale. Radio de thorax normale.
U.I.V. : calcul opaque de la taille d'un poids au niveau d'un calice moyen du rein gauche.
Artériographie rénale normale.

Données biologiques (voir feuille annexe)

Traitement

Régime à 100 mEq de sodium par jour les 28, 29, 30 et 31 Août, puis à 20 mEq par jour jusqu'à la sortie.
1520 SE 30 mg (3 comprimés), les 2, 3 et 4 Septembre.

Résultats

Effets cliniques : Perte de poids de 2,4 kg en 4 jours, baisse de la T.A. passée de 150-90 en moyenne avant traitement à 120-70 en fin de traitement. Augmentation franche de la diurèse passée de 1 411 ml/24 en moyenne avant traitement à 2 000 ml/24 h sous traitement.

Effets biologiques

Augmentation modérée de la natriurèse, augmentation franche de la kaliurèse. Apparition en fin de traitement d'une alcalose métabolique avec hypokaliémie modérée.
Le débit urinaire d'ions H^+ a augmenté nettement en fin de traitement
Bonne tolérance clinique du produit. Anorexie.

OBSERVATION N° 4

DUB... - 48 ans

Homme de 48 ans, hospitalisé pour le bilan d'une hypertension artérielle connue depuis 2 ans.

Histoire clinique

Hypertension découverte à un examen systématique, bien tolérée, entraînant seulement quelques céphalées. Antécédents de coliques néphrétiques à gauche avec émission de calcul il y a 2 ans.

Examen

Bon état général. Poids 69 kg. Taille 1,62 m
T.A. comprise entre 210 - 140 et 190 - 120 mm de Hg en régime normalement salé et au repos.
Coeur régulier, bruits normaux pas de signe d'insuffisance cardique.
E.C.G. surcharge systolique du ventricule gauche.
Fond d'oeil : rétinopathie hypertensive au stade I.
U.I.V. : rein droit normal ; rein gauche : images évocatrices d'une tuberculose polaire supérieure.

Traitement

Régime à 100 mEq de Na par jour pendant toute la durée d'observation.
1520 SE : 10 mg/j/ les 13, 14 et 15 Octobre.
Restriction hydrique, 500 ml/jour, les 12 et 13 Octobre.

Résultats

Effets cliniques : franche augmentation de la diurèse le 3ème jour de traitement. Perte de poids de 2 kg en 4 jours. Baisse de la T.A. passée de 190 - 110 à 150 - 90. Asthénie et malaise en orthostatisme.

Effets biologiques : augmentation importante de la natriurie et de la kaliurie. Apparition d'une hypokaliémie notable à 2,6 mEq/l (voir feuille annexe) qui nécessitera un apport de sel de potassium per os

pendant 4 jours.

Bonne tolérance clinique du médicament.

OBSERVATION N° 5

ECK... Georges - 49 ans

Homme de 49 ans, hospitalisé pour le bilan d'une hypertension artérielle avec protéinurie.

Histoire clinique

La protéinurie est connue depuis une dizaine d'années. L'hypertension est apparue il y a 2 ans environ. Il y a peu de signes fonctionnels seulement quelques céphalées.

Examen

Bon état général. Poids : 70 kg. Taille : 1,68 m. T.A. variable comprise entre 210-150 et 170-110. Coeur régulier, bruits normaux, pas de signes d'insuffisance cardiaque. E.C.G. normal. F.O. rétinopathie hypertensive stade I. Urographie I.V. : reins de morphologie normale symétrique. Ponction biopsie rénale : hyalinose segmentaire et focale glomérulaire. Importantes lésions vasculaires avec hyalinose sous-endothéliale et endartérite fibroblastique.

Examen biologique (voir feuille annexe)

Traitement

Régime à 100 mEq de Na par jour pendant toute la durée de l'observation. 1520 SE 10 mg/jour les 30 Novembre et 1er Décembre. Restriction hydrique à 500 ml/j les 29 et 30 Novembre.

Résultats

Effets cliniques

Augmentation modérée de la diurèse. Perte de poids de 2 kg en 2 jours. Baisse de la T.A. passée de 160-110 à 140-80 mm de Hg.

Effets biologiques

Augmentation franche des natriuries et des kaliuries. Légère baisse de la kaliémie. Augmentation transitoire du débit urinaire des ions H^+. Bonne tolérance clinique du médicament.

OBSERVATION N° 6

FIG... Didier - 47 ans

Homme de 47 ans, hospitalisé pour bilan d'une hypertension artérielle.

Histoire clinique

Hypertension apparue de façon assez soudaine il y a moins d'un mois accompagnée de céphalées, de nausées et de vomissements. La T.A. est notée à 240 - 150 mm de Hg.

Examen

Poids : 68 kg, taille : 1,66 m. Etat général satisfaisant. T.A. 240 - 150 mm de Hg ne s'abaissant pas au-dessous de 200 - 150 de Hg malgré le repos en régime normalement salé.
Coeur régulier, bruits normaux. E.C.G. : discrète surcharge ventriculaire gauche.
Fond d'oeil : rétinopathie hypertensive, stade III.
Abdomen : fosses lombraires R.A.S.
Poumon : auscultation normale. Radio de thorax normale.
U.I.V. avec épreuve de lavage à l'urée. Reins de taille normale avec apparition symétrique des images pyélocalicielles qui disparaissent plus vite à droite sous perfusion d'urée.
Artériographie : sténose serrée proximale de l'artère rénale gauche.

Données biologiques (voir feuille annexe)

Traitement avant intervention chirurgicale

Régime à 100 mEq de sodium par jour du 28 au 31. 8 inclus. Régime à 20 mEq par jour du 1er au 4. 9. inclus. Régime à 80 mEq de Na à partir

du 5. 9. Supplément de potassium per os (60 mEq par jour) du 5.9. au 9.9. inclus. 1520 SE, 30 mg (3 comprimés) les 2, 3 et 4 Septembre.

Résultats

Effets cliniques

Perte de poids de 3,3 kg en 3 jours. Baisse de la T.A. passée de 210 120 à 120-50 au bout des 3 jours de traitement. Franche élévation du volume de la diurèse atteignant 3 200 ml le 1er jour de traitement avec épuisement rapide de l'effet diurétique le 3ème jour.

Effets biologiques (voir feuilles annexes). Franche augmentation de natriurèse avec perte de poids de 3,2 kg. Augmentation très marquée de la kaliurèse avec apparition d'une hypokaliémie franche après 3 jours de traitement et alcalose métabolique.

OBSERVATION N° 7

GUI... Claude - 44 ans

Homme de 44 ans, hospitalisé pour bilan d'une hypertension artérielle L'H.T.A. est connue depuis 5 ans environ, assez bien tolérée sur le plan fonctionnel avec seulement quelques céphalées.

Examen

Sujet en bon état général. Taille 1,68 m, poids : 71 kg. T.A. : 200-100 mm de Hg. Coeur régulier, bruits normaux. E.C.G. : surcharge ventriculaire gauche. F.O. rétinopathie hypertensive au stade II. Tous les pouls sont perçus. Abdomen, fosses lombaires R.A.S.

Examens biologiques (voir feuille annexe)

U.I.V. avec épreuve de lavage à l'urée normale.
V.M.A. : 4,5 mg/24 heures.
Au total, H.T.A. essentielle bien tolérée avec retentissement viscéral modéré.

Traitement

Régime salé à 100 mEq de Na par jour pendant toute la durée de l'observation.
Diurétique : 1520 SE : 1 comprimé soit 10 mg par jour pendant deux jours. Restriction hydrique à 500 ml d'eau par jour la veille et le premier jour du traitement.

Résultats

Effets cliniques : Franche augmentation de la diurèse passée de 1000 ml à 2000 ml, baisse de poids de 2,7 kg, baisse de la T.A. passée de 190-110 à 150-100.

Effets biologiques (voir feuille annexe)

Augmentation marquée de la natriurie et de la kaliurie avec baisse rapide de la kaliurie. Nette augmentation de l'excrétion des ions H^+.
Bonne tolérance clinique du médicament.

OBSERVATION N° 8

LEB... Colette - 32 ans

Femme de 32 ans hospitalisée pour bilan d'une hypertension artérielle.

Histoire clinique

Protéinurie ancienne, modérée, ne dépassant pas 1 g par 24 heures, connue depuis une douzaine d'années. Toxémie gravidique au cours de la 3ème grossesse en Décembre 68, avec protéinurie à 3 g par 24 heures et hypertension artérielle à 170-110 mm de Hg. Depuis lors, l'H.T.A. persiste, habituellement modérée, avec une protéinurie revenue à ses chiffres antérieurs.

Examen

Bon état général. Obésité modérée, poids 68 kg, taille 1,57 m.
T.A. à l'entrée : 155 - 95 mm de Hg.
Coeur régulier, bruits normaux. E.C.G. normal.

Fond d'oeil : rétinopathie hypertensive au stade I.
Protéinurie modérée autour de 1g/24 h.
U.I.V. : rein gauche normal, rein droit légèrement atrophique.
Artériographie rénale : rein gauche normal. Rein droit diminué de vo
lume avec des contours irréguliers.
Ponction biopsie rénale droite : fibrose interstitielle, lésions vas
culaires importantes de hyalinose sous-endothéliale et d'endartérite
fibreuse. Glomérulosclérose modérée.

Données biologiques (voir feuille annexe)

Traitement

Régime à 100 mEq de Na^+ par jour pendant toute la durée de l'observa
tion. 1520 SE : 10 mg/jour (1 comprimé) les 1 et 2 Décembre.
Boissons : 3 000 ml/24 h le 30 Novembre et le 1er Décembre.

Résultats

Effets cliniques. Très nette augmentation de la diurèse qui double par rapport au jour témoin. Perte de poids de 2,2 kg en 2 jours. Peu de modification de la T.A.

Effets biologiques. Elévation très modeste de la natrurie. Augmentation retardée de la kaliurie avec baisse sensible de la kaliémie. Pas de modification nette du débit d'ions H^+.
Bonne tolérance clinique du médicament.

OBSERVATION N° 9

LEC... Jean - 43 ans

Homme de 43 ans, hospitalisé pour bilan d'une hypertension artérielle

Histoire clinique

Hypertension apparue fin 1969, sévère, atteignant parfois 250-150 mm de Hg entraînant des céphalées vives.

Antécédents

Pas de passé uro-néphrologique. Pas d'antécédents familiaux d'H.T.A. Ulcère gastrique découvert en 1962, traité médicalement, asymptomatique depuis 1965.

Examen

Bon état général. Obésité modérée. Poids 76 kg. Taille : 1,68 m. T.A. à l'entrée : 200-125 mm de Hg. Coeur régulier. Bruits normaux. E.C.G. : surcharge ventriculaire gauche. Radio thoracique : ventricule gauche augmenté de volume.
Fond d'oeil : rétinopathie hypertensive au stade II. Urographie IV normale. Artériographie rénale normale à gauche, image d'infarctus localisé du pole supérieur à droite.

Examens biologiques (voir feuille annexe)

Traitement

Régime salé apportant 100 mEq de Na par 24 heures pendant toute la durée de l'observation. 1520 SE 10 mg/j (1 comprimé) le 1 et 2 Décembre. Boissons : 3000 ml, les 30 Novembre et 1er Décembre.

Résultats

Effets cliniques : Franche augmentation de la diurèse majorée de 1 litre par rapport à la période témoin. Perte de poids de 2 kg en 2 jours. Baisse de la T.A. passée de 180-110 mm de Hg en moyenne la veille du traitement à 150-85 mm de Hg en moyenne le lendemain du traitement.

Effets biologiques : (voir feuille annexe). Augmentation considérable de la natriurie, atteignant 380 mEq/24 h. Augmentation marquée de la kaliurie avec baisse rapide de la kaliémie. Franche augmentation du débit urinaire des ions H^+.
Bonne tolérance clinique du médicament.

OBSERVATION N° 10

LOU... Jean - 52 ans

Homme de 52 ans, hospitalisé pour bilan d'une hypertension artérielle

Histoire clinique

Hypertension connue depuis 6 ans avec des chiffres moyens de 200 - 100 mm Hg, bien tolérée sur le plan fonctionnel, irrégulièrement traitée, n'ayant donné lieu jusqu'alors à aucun incident.

Examen

Poids : 77 kg, taille : 1,70 m. Bon aspect général. T.A. : 250-150 mm Hg à l'entrée, ramenée sous l'influence du seul repos à 210-130 en régime normalement salé.

Coeur régulier, bruits normaux, E.C.G. : surcharge systolique modérée du ventricule gauche.

Fond d'oeil : rétinopathie hypertension stade II. Abdomen, fosses lombaires, R.A.S.

Foie, rate normaux.

Pas d'oedèmes des membres. Poumons : auscultation, R.A.S., radio de thorax normale.

U.I.V. et artériographie rénales normales.

Données biologiques

Traitement

Régime à 100 mEq de sodium/j les 11, 12 et 13 Août, puis 20 mEq/j. 1520 SE 40 mg/j (4 comprimés) les 14, 15 et 16 Août.

Résultats

Effets cliniques : Perte de poids de 3,2 kg en 3 jours, baisse de la T.A. passée de 230-140 le 13 Août à 160-100 le 17 Août. Elévation modérée du volume de la diurèse de 1200 ml en moyenne avant traitement

à 1500 ml en moyenne sous traitement.

Effets biologiques : Augmentation très importante des natriurèses les 1er et 2ème jour de traitement avec épuisement de l'effet natriurique le 3ème jour. Augmentation importante de la kaliurèse. Pas d'hypokaliémie franche. Apparition d'une alcalose métabolique.

OBSERVATION N° 11

PIT... André - 43 ans

Homme de 43 ans, hospitalisé pour bilan d'une hypertension artérielle.

Histoire clinique

Hypertension artérielle connue depuis deux ans au moins. Signes fonctionnels se résumant à quelques céphalées, palpitations cardiaques et accès de sueurs.

Examen

Poids : 63 kg, taille : 1,63 m. Bon aspect général. T.A. comprise entre 190-120 et 160-100 au repos et en régime normalement salé. Coeur régulier, bruits normaux, E.C.G. normal. Fond d'oeil : rétinopathie hypertensive stade I. Abdomen, fosses lombaires : R.A.S. Poumon : auscultation normale, radio de thorax normale. U.I.V. et artériographie rénale normales.

Données biologiques (voir feuille annexe)

Traitement

Régime à 100 mEq de Na par jour du 7 au 11 Octobre inclus puis à 20 mEq de Na par jour à partir du 12 Octobre.
1520 SE 10 mg (1 comprimé) par jour les 13, 14 et 15 Octobre.
Charge hydrique, 3 litres par 24 h les 12 et 13 Octobre puis apport hydrique non contrôlé.

Résultats

Effets cliniques : Augmentation très importante de la diurèse, perte de poids de 2 kg. Baisse modérée de la tension artérielle passée de 170-110 à 140-90.

Effets biologiques : Augmentation modérée des natriurèses, franche des kaliuries avec apparition d'une hypokaliémie. Elévation modérée de l'acide urique.
Bonne tolérance clinique du médicament.

III) Résultats

Effets sur le volume de la diurèse (tableau n° 3)

Une augmentation du débit urinaire a été observée sous l'effet du 1520 SE dans tous les cas, cette augmentation étant en moyenne de 76 % avec des extrêmes de 15 % et 242 %. Il ne semble pas y avoir de corrélation positive entre la dose de médicament administrée et la réponse diurétique jugée sur le simple débit urinaire, les deux malades ayant reçu les plus fortes doses (40 mg) n'ont augmenté leur diurèse que de 23 et 33 % respectivement.

Effets sur le débit urinaire de sodium (U Na V) (tableau n° 4)

Le débit urinaire de sodium a augmenté franchement dans tous les cas, sauf un (obs. 8). L'augmentation est en moyenne de 447 % avec des extrêmes de 19 et 1 080 %. Chez 8 malades sur les 11, le débit urinaire de sodium a plus que triplé sous l'effet du produit, allant jusqu'à décupler dans un cas (obs. 9). Les fortes doses de médicaments ne semblent pas sur ce point plus efficaces que les doses modérées. Un épuisement de l'effet natriurétique a même été observé plus rapidement avec les doses fortes qu'avec les doses faibles, la natrurie au 3ème jour de traitement devenant inférieure à ce qu'elle était avant traitement.

Effets sur le débit urinaire de potassium (U K V) (tableau n° 5)

Dans tous les cas, le débit urinaire de potassium s'est élevé sous

l'effet du 1520 SE. L'augmentation moyenne est de 142 % avec des extrêmes de 28 et 272 %. Après l'arrêt du médicament, l'excrétion urinaire de potassium demeure élevée pendant quelques jours, tandis que l'excrétion urinaire du sodium s'abaisse à des valeurs inférieures à la période témoin dès le 1er jour suivant l'arrêt du produit.

Effets sur l'excrétion urinaire des ions H^+ (tableau n° 6)

Le débit urinaire net d'ions H^+ s'est élevé franchement chez 6 malades, il s'est abaissé modérément chez 5 malades. En moyenne, la modification observée est une augmentation de 60 %. Cette augmentation porte à égalité sur l'acidité titrable et l'ammoniac. Dans les cas où il a été observé une baisse du débit net d'ions H^+, celle-ci est presque toujours due à une augmentation du débit de bicarbonate dont les mécanismes seront analysés dans les commentaires.

Effets sur la clearance de l'eau libre (CH_2O) ou la réabsorption d'eau libre (Tc H_2O)

En charge hydrique, la clearance de l'eau libre a augmenté dans 2 cas sur 3 pendant l'administration du 1520 SE. Dans un cas, elle a diminué devenant même négative (obs. 9), mais dans le même temps l'excrétion osmolaire s'est élevée considérablement. En moyenne la clearance de l'eau libre en charge hydrique a augmenté de 470 % sous 1520 SE (tableau n° 7).

En restriction hydrique, la réabsorption d'eau libre a augmenté dans tous les cas pendant l'administration du 1520 SE, cette augmentation étant de 72 % en moyenne. Chez les sujets laissés à un apport hydrique libre, et présentant avant traitement une réabsorption d'eau libre, celle-ci a augmenté sous traitement dans 3 cas sur 4 avec une augmentation moyenne de 109 % (tableau n° 8).

Effets sur la glycémie, l'uricémie et les électrolytes plasmatiques (tableau n° 9).

La glycémie s'est élevée de façon significative sous l'effet du 1520 SE dans 5 cas sur 11. L'augmentation moyenne étant de 10 %. L'uricémie s'est élevée dans tous les cas, sauf deux, son augmentation

moyenne est de 27 %. Il n'y a jamais eu de crise de goutte associée à cette élévation dans cette série.

L'équilibre électrolytique et acido-basique du plasma a été perturbé dans la presque totalité des cas de façon notable. La natrémie n'a pas subi de variations significatives, mais la kaliémie s'est abaissée de façon constante et parfois majeure, sa diminution moyenne est de 22 % avec des extrêmes de 7 à 44 %. Une sensation d'asthénie intense sans manifestations objectives neuromusculaires a été observée dans plusieurs cas. Les bicarbonates plasmatiques se sont élevés franchement dans 6 cas, l'augmentation moyenne étant de 12 %.

Effets sur la fonction rénale (tableau n° 10)

La fonction rénale globale a subi une altération transitoire sous l'effet du 1520 SE dans 8 cas sur 11. Cette altération s'est traduit par une élévation de l'urée sanguine de 40 % en moyenne et une baisse de la clearance de la créatinine de 19 % en moyenne. Le retour au niveau préthérapeutique s'est effectué en quelques jours après l'arrêt du 1520 SE.

Effets sur la calciurie (tableau n° 11)

Dans l'ensemble les calciuries, exprimées en mg par 24 heures, ont baissé au cours du traitement par le 1520 SE. La moyenne de la variation étant une diminution de 28 %, si l'on compare le jour témoin et le jour sous traitement avec le chiffre le plus bas. Toutefois, ces modifications ne se font pas toujours de façon régulière et uniforme, on peut observer sous traitement des calciuries occasionnellement fortes (chiffres soulignés dans le tableau), elles coïncident pratiquement toujours avec des excrétions sodées très fortes ces jours là.

Tableau 3

MODIFICATIONS DU DEBIT URINAIRE SOUS L'EFFET DU 1520 SE

Observations	1520 SE		Volume de la diurèse ml/24 h				
	Dose (mg/j)	Durée (jour)	Avant	Pendant			% augmentation
				jour 1	jour 2	jour 3	
1	40	3	1500	1850	1340	700	23
2	20	3	600	1840	1980	1200	206
3	30	3	1740	1580	2160	1540	25
4	10	3	760	1530	1940	2600	242
5	10	2	1290	1800	1980		33
6	30	3	1300	3200	1700		146
7	10	2	1000	2250	2200		120
8	10	2	2640	3040	1500		15
9	10	2	2550	3880	2320		52
10	40	3	1200	1600	1340	1720	33
11	10	3	1800	4400	2400	2040	144
Moyenne							76

N.B. le % d'augmentation a été calculé en utilisant le volume maximum d'un jour sous traitement.

Tableau 4

MODIFICATIONS DU DEBIT URINAIRE DE Na^+ sous l'effet du 1520 SE

OBS.	1520 SE		Apport Na (mEq/24 h)	U Na V (mEq par 24 heures)				% augmentation
	Dose (mg/jour)	Durée (jours)		Avant	Pendant			
					Jour 1	Jour 2	Jour 3	
1	40	3	20	108	303	102	22	200
2	20	3	100	61	296	139	53	390
3	30	3	20	92	152	112	37	65
4	10	3	100	46	274	155	107	495
5	10	2	100	72	139	218	129	90
6	30	3	20	30	262	114		770
7	10	2	100	24	248	158		900
8	10	2	100	84	100	76		19
9	10	2	100	32	380	232		1080
10	40	3	20	35	203	66	33	480
11	10	3	20	24	128	91	53	433
Moyenne								447

Tableau 5

MODIFICATION DU DEBIT URINAIRE DE K^+ SOUS L'EFFET DU 1520 SE

OBS.	1520 SE		UKV (mEq par 24 heures)				
	Dose (mg/jour)	Durée (jours)	Avant	Pendant			% d'augmentation
				Jour 1	Jour 2	Jour 3	
1	40	3	37	106	91	91	186
2	20	3	44	107	127	108	180
3	30	3	30	74	69	71	146
4	10	3	64	71	105	70	62
5	10	2	71	86	91		28
6	30	3	44	163	162		272
7	10	2	77	151	99		96
8	10	2	42	42	88		109
9	10	2	48	78	130		170
10	40	3	38	75	86	65	126
11	10	3	34	97	101	100	197
Moyenne							142

Tableau 6

MODIFICATIONS DU DEBIT URINAIRE DES IONS H^+ SOUS L'EFFET DU 1520 SE

OBS.	1520 SE		UH + V (mEq par 24 heures)				
	Dose (mg/jour)	Durée (jours)	Avant	Pendant			% de variations
				Jour 1	Jour 2	Jour 3	
1	40	3	52	41	82	78	+ 57
2	20	3	65	53	76	75	+ 14
3	30	3	39	63	58	70	+ 48
4	10	3	82	47	107	58	+ 30
5	10	2	51	98	44	48	+ 92
6	30	3	47	37	39		- 20
7	10	2	81	59	75		- 6
8	10	2	37	16	18		- 27
9	10	2	13	48	80		+ 515
10	40	3	71	61	49	64	- 14
11	10	3	63	48	43	61	- 22
Moyenne							+ 60

ableau n° 7

ODIFICATION DE LA CLEARANCE DE L'EAU LIBRE (CH_2O) EN CHARGE HYDRIQUE SOUS L'EFFET DU 1520 SE

OBS.	1520 SE		Apport hydrique	Clearance de l'eau libre (CH_2O, ml/min)		
	Dose mg/jour	Durée jours	ml/24 h	Avant	Pendant	% de variat.
8	10	2	3000	0,05	0,80	+ 1500
9	10	2	3000	0,63	- 0,42	- 166
11	10	3	3000	0,25	1,10	+ 77
Moyenne						+ 470

ableau n° 8

ODIFICATIONS DE LA REABSORPTION D'EAU LIBRE (Tc H_2O) SOUS L'EFFET DU 1520 SE

OBS.	1520 SE		Apport hydrique	Réabsorption d'eau libre (TcH_2O ml/min)		
	Dose (mg/jour)	Durée (jours)	(ml/24 h)	Avant	Pendant	% de variat.
2	20	3	500	0,75	1,47	+ 93
4	10	3	500	0,70	1,37	+ 95
5	10	2	500	0,49	0,82	+ 67
7	10	2	500	0,82	1,12	+ 36
Moyenne						+ 72
1	40	3	libre	1,20	1,52	+ 26
3	30	3	libre	0,52	1,12	+ 115
6	30	3	libre	0,89	0,69	- 22
10	40	3	libre	0,36	1,52	+ 320
Moyenne						+ 109

Tableau n° 9

MODIFICATIONS PLASMATIQUES SOUS L'EFFET DU 1520 SE

OBS.	1520 SE		Urée (g/l)		Glycémie (g/l)		Uricémie (mg/l)		Na (mEq/l)		K (mEq/l)		CO_2 (mEq/l)	
	Dose (mg/j)	Durée (jour)	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
1	40	3	0,35	0,60	0,90	1,20	40	70	140	136	4,2	2,8	29	25
2	20	3	0,40	0,60	1,10	1,25	75	75	139	134	3,7	3,1	27	33
3	30	3	0,40	0,65	1,05	0,90	45	68	138	139	5,6	3,2	20	32
4	10	3	0,30	0,45	1,05	1,05	68	77	146	139	4,3	2,6	30	28
5	10	2	0,45	0,50	1	0,90	80	85	142	140	4,1	3,8	27	28
6	30	3	0,45	0,65	0,95	1,25	61	85	140	137	4,5	2,5	27	35
7	10	2	0,30	0,40	0,95	0,90	55	60	141	142	4,6	4	27	31
8	10	2	0,30	0,40	1	1,30	65	80	139	140	4,1	3,4	25	29
9	10	2	0,30	0,40	0,95	1,05	76	68	142	137	3,6	3	28	27
10	40	3	0,25	0,40	1,05	1	54	85	145	142	3,6	3,4	29	33
11	10	3	0,30	0,30	1	1,20	63	84	141	136	3,7	3	29	27

Tableau n° 10
MODIFICATIONS DE LA CREATININE PLASMATIQUE ET DE SA CLEARANCE SOUS L'EFFET DU 1520 SE

OBSERVATION	1520 SE		Cl. Créatinine (ml/min)		Créatinine plasmatique (mg/l)	
	Dose (mg/jour)	Durée (jour)	Avant	Après	Avant	Après
1	40	3	123	110	10	13
2	20	3	104	80	12,5	15 12
3	30	3	98	57	11	17
4	10	3	82	63	11	14
5	10	2	40	35	19	21
6	30	3	85	87	10	11
7	10	2	82	67	11	12,5
8	10	2	64	51	14	17
9	10	2	89	76	10	12
10	40	3	85	80	10	12
11	10	3	80	80	10	12

Tableau n° 11
MODIFICATIONS DE LA CALCIURIE SOUS L'EFFET DU 1520 SE

OBS.	1520 SE		Calciuries (mg/24 heures)					Variation
	Dose (mg/jour)	Durée (jours)	Jour-1	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	%
1	40	3	240	240	340	140		- 41
2	20	3		220	130	90	65	- 70
3	30	3	520	579	439	475	284	- 45
4	10	3	153	283	68	110		- 28
5	10	2	110	72	83	95	54	- 50
6	30	3	280	445	221	196		- 30
7	10	2	122	286	236			+ 48
8	10	2	170	143	68	92		- 60
9	10	2	214	220	230	224		+ 5
10	40	3	400	290	185	250	230	- 42
11	10	3	180	290	254	186		+ 4
Moyenne								- 28

IV) Commentaires

Le 1520 SE confirme dans cette étude ses propriétés de salidiurétique puissant. Il a entraîné pour des doses de 10 à 40 mg par jour une forte diurèse sodée avec perte de poids. Il ressort de cette expérimentation qu'une posologie quotidienne moyenne de 10 mg est tout à fait suffisante et que la durée d'administration à cette dose ne doit pas dépasser quelques jours. Pour une cure prolongée, il faudra envisager une posologie quotidienne plus faible (5 mg).

Dans presque tous les cas, le 1520 SE a déterminé des fuites urinaires de potassium assez fortes, dont le mécanisme est vraisemblablement un hyperaldostéronisme secondaire rapidement induit par l'effet de la déplétion hydrosodée brutale. En effet, les kaliuries restent élevées dans les jours qui suivent l'arrêt du produit alors même que les natruries sont devenues très faibles. Les effets du 1520 SE sur le débit urinaire net d'ions H^+ semblent être indirects. L'hyperaldostéronisme secondaire avec hypokaliémie est sans doute responsable de l'augmentation du débit net des ions H^+ observé dans l'ensemble. Dans les quelques cas où l'on a observé une diminution du débit net d'ions H^+ sous l'effet du 1520 SE, celle-ci relevait d'une excrétion urinaire de bicarbonates importante et transitoire contemporaine, et sans doute liée à une diurèse sodée forte au cours du 1er ou du 2ème jour de traitement. A l'arrêt du traitement, l'excrétion des ions H^+ demeure élevée avec des natruries basses pendant 36 à 48 heures, ce qui indique bien que l'effet du médicament sur le débit des ions H^+ s'exerce indirectement. Le 1520 SE tend à diminuer l'excrétion urinaire du calcium, c'est en effet une diminution progressive des calciuries des 24 heures que l'on observe pour l'ensemble des malades traités sans que cette étude à court terme permette de préjuger du maintien de cet effet au cours d'un traitement de longue durée. L'élévation transitoire des calciuries observée dans certains cas sous 1520 SE correspond généralement à une diurèse sodée très forte ce jour là. Ce fait ne surprend pas compte tenu des liens existant entre réabsorption tubulaire rénale du Na^+ et du Ca^{++}. On peut considérer que

l'effet principal du 1520 SE sur l'excrétion urinaire du calcium est un effet d'inhibition.

Les effets du 1520 SE sur le pouvoir de dilution et de concentration du rein ne peuvent être définitivement jugés à partir de cette étude. Aux doses employées ici, on peut considérer que le 1520 SE ne s'oppose ni au processus de dilution, ni au processus de concentration. De ce point de vue, il est donc différent du furosémide et de l'acide éthacrynique, mais il est peut-être également différent des thiazidiques qui, n'entravant pas la concentration, s'opposent habituellement à la dilution. En tout cas, il n'a jamais été observé ici d'hyponatrémie après traitement, comme c'est le cas lorsque des dérivés thiazidiques sont administrés en charge hydrique. La réserve qui doit être faite est que la charge hydrique n'a jamais été prolongée dans ces observations.

Aux doses utilisées, relativement fortes, les effets du 1520 SE sur l'équilibre ionique et acido-basique plasmatique ont été importants, l'hypokaliémie en particulier a été constamment notée. L'alcalose métabolique associée contribue à cette hypokaliémie que le bilan cumulatif négatif du potassium ne suffit pas à expliquer. On retrouve enfin, avec le 1520 SE, deux des inconvénients habituels des diurétiques : une tendance à l'hyperglycémie, inconstante cependant, et surtout un effet hyperuricémiant net.

La tolérance digestive du produit a toujours été excellente dans cette série.

Au total, cette expérimentation montre que le 1520 SE est un salidiurétique puissant possédant certains effets indésirables habituels des autres salidiurétiques en particulier un effet kaliopéniant et hyperuricémiant, apparaissant surtout aux fortes doses ($>$ 10 mg/j).

CHAPITRE VII

ETUDE DU 1520 SE

CHEZ LE CARDIAQUE DECOMPENSE

26 malades furent traités par le 1520 SE dans le service du Professeur BOUVRAIN à l'hôpital Lariboisière. L'étude à été orientée vers une recherche de posologie chez le cardiaque décompensé, par l'étude de l'activité de posologies croissantes administrées chacune à des groupes différents de malades pendant 5 jours consécutifs.

Choix des malades

26 sujets hospitalisés, d'âge moyen : 60 ans (21 hommes - 5 femmes)

- présentant une cardiopathie décompensée, sans insuffisance rénale, justiciable d'un traitement diurétique,
- déjà soumis à un régime sans sel, comme en témoignent les chiffres bas des Na urinaires de contrôle,
- ayant déjà pour la plupart reçu des diurétiques, mais qui furent toujours interrompus entre 3 et 7 jours avant le début de l'étude.

Par contre, les 19 malades qui recevaient des digitaliques sont restés sous ce traitement à une posologie constante pendant toute la durée de l'essai. 10 fois le 1520 SE a été associé à des anticoagulants, 4 fois à du Valium.

Modalités d'administration

5 groupes de 5 malades (sauf 1 qui en comprenait 6) ont reçu en une prise le matin :

60 mg	Observations 1 à 5
50 mg	Observations 6 à 10
20 mg	Observations 11 à 15
10 mg	Observations 16 à 21
5 mg	Observations 21 à 26

La durée du traitement a été arbitrairement fixée à 5 jours consé cutifs.

Le régime est resté le régime désodé de l'Assistance Publique, d'ailleurs précédemment prescrit.

La surveillance des malades a eu lieu chaque jour pendant 11 jour que l'on décompose comme suit :

J-3, J-2, J-1	contrôles avant traitement
J+1,J+2, J+3, J+4, J+5	contrôles pendant traitement
J+6, J+7, J+8	contrôles après traitement

Critères d'activité

Chaque jour sont mesurés :

- le poids
- la diurèse des 24 h
- les électrolytes
  - dans les urines
    - Na - K
  - dans le sang
    - Na - K

Critères de tolérance

Appréciation de la tolérance clinique générale et en particulier mesure de la T.A.

Appréciation de la tolérance biologique comprenant :

- N.F.S.
- urée sanguine
- glycémie
- calcémie
- uricémie

avant et après traitement

Résultats

1) Action sur le poids

Durant les 5 jours de traitement, les 26 malades perdent en moyenne 2,3 kg. La chute de poids en fonction des différentes posologies est résumée dans le tableau suivant.

Pertes Moyennes par groupe de posologies	60 mg/j.	50 mg/j.	20 mg/j.	10 mg/j.	5 mg/j.
	1,2 kg	2,4 kg	2,2 kg	3,75 kg	2,2 kg
	2,3 kg en Moyenne				

Ceci est peut-être un des paramètres les plus "fiable" de surveillance d'activité d'un diurétique, puisqu'il n'est pas lié de façon trop stricte aux apports hydrique et sodé.

Il est très net que les pertes de poids les plus importantes ont été observées chez les malades soumis à 10 mg/j de 1520 SE.

Pour ces 6 malades les chutes de poids sont respectivement de :

5 kg, 0,5 kg, 5 kg, 5 kg, 5 kg, 2 kg.

2) Action sur la diurèse c.f. tableau

Une étude des coefficients de multiplication de la diurèse des 24 heures montre que le 1520 SE agit en multipliant la diurèse par 1,5, 2 et même par 3. C'est donc un diurétique puissant.

La posologie la plus efficace pour les sujets considérés est sans conteste 10 mg/j. bien que 5 mg/j. multiplie encore par 1,5 la diurèse.

Le 1520 SE agit pendant toute la durée du traitement, il est en encore aussi actif à J+5 qu'à J+1 et J+2 et surtout il est encore aussi actif à J+6 premier jour après l'arrêt du traitement qu'à J+1 ou J+2.

Ceci est particulièrement net pour le groupe à 10 mg où l'activi est encore intense à J+7 et même J+8.

3) Action du 1520 SE sur les électrolytes urinaires

a) Etude de la Natriurie

L'augmentation de l'élimination sodée sous traitement e: encore plus nette que l'augmentation de la diurèse.

Le coefficient de multiplication de la natriurie oscille entre 2 et 7 ou même 9. c.f. tableau

C'est à 10 mg/j. que les résultats sont les plus nets. 50 mg/j. provoque également des hausses de natriurie très importantes, mai ce groupe ne comporte que 4 malades dont 1 (observation N° 6) est peut-être sujet à caution, sa natriurie avant traitement étant tr labile : 6,5 - 6,1 et 6 meq/j. respectivement durant les 3 jours de contrôle.

Un seul malade (observation N° 24) sur les 26 étudiés n'a absolument pas répondu au produit, mais il reçut une posologie faible (5 mg/j.).

L'élimination sodée est aussi intense à J+5 qu'à J+2.

Pas d'épuisement de l'effet diurétique du produit.

Le 1520 SE est encore nettement actif à J+6, J+7 et même J+8 pour les groupes à 60, 50 et 10 mg (où elle est encore multipliée par 3).

Donc durée prolongée de l'effet diurétique (jusqu'au 3ème jour après l'arrêt du traitement) pas de rétention sodée secondaire (coefficient 0,9).

b) Etude de la kaliurie

Parallèle à l'augmentation de la diurèse et à celle de l'élimination sodée se produit une augmentation de l'élimination potassique qui dure tant que dure l'effet diurétique et qui inexplicablement est plus intense pour les posologies plus faibles de 10 mg et surtout 5 mg où elle persiste, alors que l'effet natriurétique a cessé les 3 jours après l'arrêt du traitement.

A noter, cependant, que sur les 26 malades étudiés, 2 seulement furent justiciables d'une adjonction de Cl K (observations N° 20 et N° 23) respectivement à J+4 et J+6.

4) Action du 1520 SE sur les électrolytes sanguins.

Etant donné la longue durée d'action du 1520 SE, nous avons comparé la natrémie et la kaliémie à J+7 (soit 2 jours après l'arrêt du traitement) à J-1 (soit le jour précédent le début du traitement).

. Les moyennes des natrémies avant et après traitement sont respectivement :

139 meq/1. et 137 meq/1.

Cette variation est à la limite de la significativité :

$$0{,}02 < p < 0{,}05$$

. Les moyennes des kaliémies avant et après traitement sont respectivement :

4,10 meq/1. et 3,4 meq/1.

Après traitement :

kaliémie $<$ 3 meq/1. = 7 cas

$3 \leqslant k \leqslant 4$ meq/1. = 14 cas

$k >$ 4 meq/1. = 4 cas

La baisse de la kaliémie sous traitement est significative :

$p < 0,001$

Etude de la tolérance

1) Tolérance clinique

Aucune intolérance digestive.

6 cas de prurit furent signalés, mais tous pour les posologies élevées 50 et 60 mg/j.

Ce prurit, provoquant l'insomnie, entraîne l'arrêt du traitement au 2ème jour chez un seul malade (observation N° 9).

Un cas d'insomnie fut également signalé (observation N° 4)

La tolérance clinique a été excellente chez tous les malades soumis à une posologie de 10 mg/j. et chez tous ceux soumis à une posologie de 5 mg/j. (seul, un malade signale une sensation d'asthénie en fin de traitement).

2) Tolérance biologique

Les différents paramètres sont mesurés à J-1 (soit avant traitement) et à J+6 (soit après traitement).

a) L'urée sanguine n'a pas varié sous traitement

moyenne avant traitement 0,43 g/l.
moyenne après traitement 0,43 g/l.

b) La glycémie n'a pratiquement pas varié sous traitement

moyenne avant traitement 1,10 g/l.
moyenne après traitement 1,09 g/l.

c) La calcémie :

moyenne avant traitement 95,5 mg/1.

moyenne après traitement 96,4 mg/1.

Variation statistiquement non significative.

d) L'uricémie :

moyenne avant traitement 73,8 mg/1.

moyenne après traitement 82,2 mg/1.

L'augmentation sous traitement de l'uricémie est à la limite de la significativité : n = 24 t = 1,965

$$0,05 < p < 0,1$$

e) Il n'y a pas eu de modification de l'Hémogramme.

CONCLUSIONS

De cette recherche d'activité et de tolérance du diurétique, effectuée chez des malades porteurs de cardiopathies décompensées, nous pourrons conclure que :

même si l'évolution des différents paramètres étudiés n'est pas toujours exactement proportionnelle aux doses utilisées, (en effet chez ces malades l'efficacité d'un diurétique dépend de l'ancienneté de la cardiopathie, de la rigueur du régime désodé préalable et surtout des traitements diurétiques antérieurs) nous constatons que :

1) Le 1520 SE est un diurétique puissant, aussi bien sur la diurèse aqueuse que sur l'élimination sodée, et ceci chez pratiquement tous les malades (25 des 26 cas étudiés) aussi bien lorsqu'il s'agit d'une première poussée de décompensation (chez des malades non antérieurement traités par diurétiques) que dans des cas d'insuffisances cardiaques anciennes et rebelles.

2) Il est régulièrement actif pendant les 5 jours consécutifs pendant lesquels a duré le traitement et son effet ne s'est jamai épuisé.

3) Il agit encore nettement sur l'élimination sodée aux 1er, 2ème et même 3ème jour pour certains groupes après l'arrêt du tra tement.

Dans les 2 groupes où il n'est plus actif à J+3, le coefficient d'élimination sodé est pratiquement le même qu'avant traitement (0,9/1) ce qui serait en faveur d'une absence d'hyperaldostéronisme secondaire patent. Il se peut, cependant, que la rétention sodée soit très retardée et que le nombre de jours de contrôle n'ait encore pas été suffisant.

4) La baisse significative de la kaliémie n'est que la rançon d la puissance de ce diurétique et voudrait que l'on conseille d'associer du ClK.

5) La tolérance clinique est satisfaisante ; quant à la tolérance biologique, pas de variation significative de l'urée, la calcémie, de la glycémie, de l'hémogramme.

Seule, l'uricémie a varié significativement, ce qui est habituel dans cette classe thérapeutique.

6) Une posologie de 5 à 10 mg paraît convenir.

Ainsi, sur les 26 sujets insuffisants cardiaques étudiés, le 1520 SE peut être considéré comme un diurétique puissant bien toléré (on peut cependant être amené à supplémenter le malade en sels de potassium) de longue durée d'action dont la posologie moyenne chez le cardiaque doit être de 5 à 10 mg en une prise quotidienne.

DIURESE ml/24 h

Avant — PENDANT TRAITEMENT — Après traitement

N° d'Obs.	Posologie mg/J.	Avant Trait.	J1	Coef. J1/av Tt.	J2	Coef. J2/av Tt.	J3	Coef. J3/av Tt.	J4	Coef. J4/av Tt.	J5	Coef. J5/av Tt.	J6	Coef. J6/av Tt.	J7	Coef. J7/av Tt.	J8	Coef. J8/av Tt.
1	60 mg	2100	3000	1,4	3000	1,4	2750	1,3	2100	1,0	1500	0,7	1900	0,9	1000	0,5	1200	0,6
2		1000	600	0,6	1100	1,1	1200	1,2	1300	1,3	1200	1,2	1200	1,2	1100	1,1	950	0,95
3		600	1100	1,8	1250	2,1	1300	2,2	1200	2,0	1400	2,3	1100	1,8	1000	1,6	800	1,3
4		1000	1200	1,2	1100	1,1	1500	1,5	2100	2,1	1800	1,8	1400	1,4	1600	1,6	1100	1,1
5		1250	1100	0,9	1500	1,2	1700	1,4	1600	1,3	1900	1,5	2000	1,6	1100	0,9	1600	1,3
				1,2		1,4		1,5		1,5		1,5		1,4		1,1		1,0
6	50 mg	700	900	1,3	850	1,2	1500	2,1	1800	2,6	2100	3,0	1700	2,4	1500	2,1	900	1,3
7		1300	750	0,6	1300	1,0	1200	0,9	1600	1,2	1000	0,8	1000	0,8	900	0,7	800	0,6
8		2100	1400	0,7	1200	0,6	1250	0,6	1400	0,7	1900	0,9	1500	0,7	1200	0,6	850	0,4
9		800	1200	1,5	1650	2,1												
10		1850	2050	1,1	2250	1,2	3150	1,7	2500	1,3	2750	1,5	1800	1,0	1500	0,8	2150	1,2
				1,0		1,2		1,3		1,45		1,55		1,2		1,0		0,9
11	20 mg	1050	1750	1,7	2000	1,9	2250	2,1	2300	2,2	1000	0,9	1250	1,2	1300	1,2	1100	1,0
12		1050	1100	1,0	1400	1,3	1600	1,5	1200	1,1	1500	1,4	1000	0,9	800	0,8	1150	1,1
13		1000	1000	1,0	900	0,9	1300	1,3	1500	1,5	1850	1,8	1500	1,5	600	0,6	1300	1,3
14		1000	500	0,5	950	0,9	1600	1,6	1200	1,2	1200	1,2	1400	1,4	400	0,4	850	0,85
15		2000	3300	1,65	3700	1,85	3700	1,85	2200	1,1	1600	0,8	1700	0,85	1300	0,65	1000	0,5
				1,2		1,4		1,7		1,4		1,2		1,2		0,7		1,2
16	10 mg	600	900	1,5	2000	3,3	2100	3,5	1400	2,3	1500	2,5	2000	3,3	1400	2,3	1000	1,7
17		800	1800	2,25	2400	3,0	2100	2,6	2100	2,6	1300	1,6	3000	3,7	2100	2,6	2000	2,5
18		600	1000	1,7	1200	2,0	1700	2,8	1700	2,8	1500	2,5	1300	2,2	1200	2,0	1000	1,7
19		400	1000	2,5	1500	3,75	1800	4,5	1100	2,75	900	2,25	1500	3,75	1000	2,5	1000	2,5
20		900	800	0,9	800	0,9	2600	2,9	2700	3,0	2500	2,8	1750	1,9	1500	1,6	1800	2,0
21		400	500	1,25	500	1,25	1000	2,5	1500	3,75	2000	5,0	1900	4,75	1000	2,5	800	2,0
				1,7		2,4		3,1		2,9		2,8		3,3		2,25		2,1
22	5 mg	1500	1200	0,8	1900	1,3	2100	1,4	1200	0,8	1150	0,8	1400	0,9	1300	0,9	1500	1,0
23		1100	1900	1,7	1400	1,3	1500	1,4	1200	1,1	2000	1,8	1100	1,0	1200	1,1	1000	0,9
24		500	500	1,0	600	1,2	500	1,0	400	0,8	400	0,8	600	1,2	1000	2,0	500	1,0
25		500	600	1,2	1000	2,0	700	1,4	850	1,75	700	1,4	650	1,3	600	1,2	500	1,0
26		1100	1200	1,1	1300	1,2	1500	1,4	3200	2,9	2500	2,3	2300	2,1	2000	1,8	2300	2,1
				1,2		1,4		1,3		1,5		1,4		1,3		1,4		1,2

Na URINAIRE mEq/24 h — Avant — PENDANT TRAITEMENT — Après traitement

N° 'Obs.	Poso-logie mg/j.	Avant Trait.	J1	Coef. J1/av Tt	J2	Coef. J2/av. Tt.	J3	Coef. J3/av Tt.	J4	Coef. J4/av Tt.	J5	Coef. J5/av Tt.	J6	Coef. J6/av Tt.	J7	Coef. J7/av Tt.	J8	Coef. J8/av Tt.
1		17	14	0,82	54	3,18	26	1,5	43	2,5	46	2,7	31	1,8	38	2,2		
2		41	18	0,44	10	0,24	65	1,6	64	1,6	72	1,7	54	1,3	2	0,4	12	0,3
3	60 mg	17	27	1,59	72	4,23	65	3,8	92	5,4	117	6,9	128	7,5	91	5,3	66	3,7
4		14	26	1,86	58	4,14	25	1,8	17	1,2	85	6,0	48	3,4	29	2,1	26	1,8
5		28	20	1,42	27	0,96	49	1,7	32	1,1	26	0,9	30	1,1	24	0,8	22	0,8
				1,2		2,5		2,1		2,4		3,7		3,1		2,2		1,65
6		6	61	10,2	66	11,0	30	5,0	85	14,2	145	24,2	168	28,0	179	29,8	47	7,8
7		60	53	0,9	78	1,3	136	2,3	93	1,5	114	1,9	90	1,5	92	1,5	73	1,2
8	50 mg	21	14	0,7	76	3,6	42	2,0	85	4,0	29	1,4	26	1,2	61	2,9	36	1,7
9		70	108	1,5	103	1,5												
10		10	14	1,4	72	7,2	118	11,8	84	8,4	71	7,1	65	6,5	45	4,5	21	2,1
				2,9		4,9		5,3		7,0		8,6		9,3		9,7		3,2
11		74	40	0,5	110	1,5	224	3,0	257	3,5	123	1,7	79	1,1	69	0,9	26	0,3
12		25	10	0,1	72	2,9	124	5,0	108	4,3	74	3,0	73	2,9	28	1,1	12	0,5
13 *	20 mg																	
14		9	3	0,3	45	5,0	45	5,0	43	4,8	50	5,5	42	4,7	23	2,5	20	2,2
15		7	10	1,4	30	4,3	29	4,1	25	3,6	30	4,3	57	8,1	5	0,7	4	0,6
				0,6		3,4		4,3		4,0		3,6		4,2		1,3		0,9
16		13	12	0,9	90	6,9	146	11,2	92	7,1	69	5,3	125	9,6	86	6,6	69	5,3
17		11	1	0,1	65	5,9	40	3,6	15	1,4	18	1,6	72	6,5	44	4,0	35	3,2
18	10 mg	24	30	1,2	61	2,5	120	5,0	163	6,8	120	5,0	105	4,4	70	2,9	72	3,0
19		21	45	2,1	165	7,8	133	6,3	65	3,1	35	1,6	traces	0,0	20	0,9	18	0,8
20		19	20	1,1	40	2,1	65	3,4	60	3,1	100	5,3	12	0,6	10	0,5	15	0,8
21		6	9	1,5	30	5,0	95	15,8	41	6,8	39	6,5	45	7,5	31	5,2	28	4,7
				1,2		5,0		7,6		4,7		4,2		4,7		3,3		2,9
22		21	20	0,9	69	3,3	87	4,1	35	1,6	16	0,8	8	0,4	7	0,3	10	0,5
23		24	60	2,5	35	1,4	42	1,7	47	1,9	114	4,7	30	1,2	25	1,0	27	1,1
24	5 mg	1	1	1,0	1	1,0	traces	0,0	1	1,0	2	2,0	1	1,0	2	2,0	2	2,0
25		44	46	1,0	110	2,5	87	2,0	57	1,3	55	1,3	37	0,8	25	0,6	28	0,6
26		70	84	1,2	116	1,6	118	1,7	180	2,6	102	1,4	47	0,7	40	0,6	37	0,5
				1,3		1,9		1,9		1,7		2,0		0,8		0,9		0,9

K URINAIRE
meq/24 h

Avant — PENDANT TRAITEMENT — Après traitement

N° d'Obs.	Posologie mg/J.	Avant Trait.	J1	Coef. J1/av Tt.	J2	Coef. J2/av. Tt.	J3	Coef. J3/av. Tt.	J4	Coef. J4/av. Tt.	J5	Coef. J5/av. Tt.	J6	Coef. J6/av. Tt.	J7	Coef. J7/av. Tt.	J8	Coef. J8/av Tt.
1	60 mg	54	65	1,2	56	1,0	40	0,7	55	1,0	60	1,1	55	0,7	75	1,4		
2		36	21	0,6	40	1,1	40	1,1	57	1,6	81	2,2	36	1,0	50	1,4	61	1,7
3		26	34	1,3	110	4,2	95	3,6	123	4,7	89	3,4	104	4,0	63	2,4	82	3,1
4		59	50	0,8	39	0,6	50	0,8	70	1,2	108	1,8	37	0,6	35	0,6	34	0,6
5		38	41	1,1	41	1,1	48	1,3	61	1,6	24	0,6	27	0,7	34	0,9	18	0,5
				1,0		1,6		1,5		2,0		1,8		1,4		1,3		1,2
6	50 mg	51	47	0,9	67	1,3	50	1,0	107	2,1	46	0,9	74	1,4	95	1,9	36	0,7
7		30	66	2,2	67	2,2	92	3,1	110	3,7	75	2,5	122	4,1	111	3,7	101	3,4
8		102	68	0,6	98	1,0	120	1,2	108	1,0	35	0,3	53	0,5	47	0,5	21	0,2
9		65	70	1,1	60	0,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10		49	47	0,9	73	1,5	83	1,7	107	2,2	79	1,6	82	1,7	89	1,8	69	1,4
				1,1		1,4		1,7		2,2		1,3		1,9		2,0		1,4
11	20 mg	61	46	0,7	46	0,7	61	1,0	83	1,4	126	2,1	143	2,3	138	2,3	106	1,7
12		55	46	0,8	40	0,7	56	1,0	70	1,3	115	2,1	118	2,1	135	2,4	97	1,8
13		72	125	1,7	160	2,2	144	2,0	93	1,3	88	1,2	84	1,2	95	1,3	89	1,2
14		44	172	3,9	145	3,3	141	3,2	121	2,7	115	2,6	82	1,9	145	3,3	68	1,5
15		34	40	1,2	70	2,0	70	2,0	63	1,8	65	1,9	43	1,3	45	1,3	52	1,5
				1,7		1,8		1,8		1,7		2,0		1,8		2,1		1,5
16	10 mg	18	22	1,2	60	3,3	54	3,0	52	2,9	49	2,7	39	2,2	30	1,7	28	1,5
17		13	38	2,9	101	7,7	98	7,5	95	7,3	47	3,6	69	5,3	41	3,1	38	2,9
18		36	64	1,8	55	1,5	58	1,6	60	1,7	54	1,5	49	1,4	35	1,0	34	0,9
19		32	51	1,7	75	2,3	79	2,5	110	3,4	90	2,8	75	2,3	70	2,2	64	2,0
20		non	inter-	préta-	ble	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21		10	12	1,2	15	1,5	32	3,2	22	2,2	35	3,5	28	2,8	17	1,7	15	1,5
				1,8		3,3		3,6		3,5		2,8		2,8		1,6		1,5
22	5 mg	63	44	0,7	73	1,1	82	1,3	62	1,0	75	1,2	85	1,3	64	1,0	70	1,1
23		18	50	2,8	50	2,8	59	3,3	49	2,7	104	5,8	52	2,9	47	2,6	35	1,9
24		17	25	1,5	30	1,8	38	2,2	51	3,0	61	3,6	70	4,1	92	5,4	65	3,8
25		40	56	1,4	91	2,3	96	2,4	90	2,2	97	2,4	88	2,2	78	1,9	75	1,9
26		40	44	1,1	76	1,9	75	1,9	105	2,6	107	2,7	115	2,9	104	2,6	95	2,4
				1,4		2,0		2,2		2,3		3,1		2,7		2,7		2,2

CHAPITRE VIII

COMPARAISON DES EFFETS DU 1520 SE ET D'UN DIURETIQUE COMMERCIALISE : LE FUROSEMIDE

2 études ont été réalisées :

1) Comparaison statistique de l'efficacité du 1520 SE (prise unique de 5 mg) et du Furosémide (prise unique de 40 mg).

2) Comparaison de l'activité et des effets secondaires du 1520 SE (prise unique de 5 mg) et du Furosémide (prise unique de 40 mg).

Cette étude porte particulièrement sur l'hyperaldostéronisme secondaire et ses conséquences.

I) Efficacité comparée du 1520 SE et du Furosémide administrés en une prise unique, déterminée par une étude statistique.

- Chaque diurétique fait l'objet d'une seule prise :
  1520 SE : 5 mg
  Furosémide : 40 mg
  . Contrôle à J - 1
  . Etude à J + 1 et J + 2

- Les sujets utilisés (le nombre n de sujets est noté dans le tableau) sont indemnes de toute affection pouvant influer sur les résultats, en particulier cardio-vasculaire ou rénale.

  Pour le 1520 SE, on a utilisé les résultats obtenus avec certains sujets des études précédentes.

- Pour chaque paramètre étudié (Volume urinaire, Sodium urinaire,

etc...), on a mesuré :

. Pour le 1520 SE : $\frac{(J+1) + (J+2)}{2} - (J-1)$

. Pour le Furosémide : $(J+1) - (J-1)$

les moyennes (m) sont consignées dans le tableau

- Dans chaque colonne (colonne 1520 SE, colonne Furosémide) et pour chaque paramètre, le test t montre le degré de significati de la différence entre les valeurs des paramètres avant et aprè prise du produit.
(d. d. l. $>$ 30, signification à partir de 5 %)

- La colonne "Comparaison" résume pour chaque paramètre les résul tats de la comparaison des 2 moyennes (m) observées : moyennes des différences des valeurs avant et après traitement, pour le 1520 SE et le Furosémide.

  . Les 4 derniers paramètres (Na et K urinaires, K sanguin, poids) donnent lieu à une étude sur grands échantillons (les échantillons de population sont $\geqslant$ 30)

La comparaison des 2 moyennes a été effectuée par la formule :

$$\varepsilon = \frac{m_A - m_B}{\sqrt{\frac{S_A^2}{n_A} + \frac{S_B^2}{n_B}}}$$

ε = écart-réduit

m_A et m_B = les 2 moyennes comparées

n_A et n_B = nombre de cas

S_A^2 et S_B^2 = variances estimées

La différence est significative si $/\varepsilon/ \geqslant 1{,}96$ et le degré de

signification est lu dans la table de l'écart-réduit.

. Le paramètre Volume urinaire donne lieu à une étude sur petits échantillons (l'un des 2 échantillons de population est <30).

La comparaison des 2 moyennes a été effectuée par la formule :

$$t = \frac{m_A - m_B}{\sqrt{\frac{S^2}{n_A} + \frac{S^2}{n_B}}}$$

S^2 = estimation de la Variance, supposée commune, par la formule :

$$S^2 = \frac{\Sigma(x - m_A)^2 + \Sigma(x - m_B)^2}{n_A + n_B - 2}$$

- Les résultats obtenus, exprimés sur le tableau, permettent de conclure que 1 comprimé de 1520 SE à 5 mg est plus efficace qu'un comprimé de Furosémide à 40 mg.

II) Comparaison de l'activité et des effets secondaires du 1520 SE et du Furosémide administrés en une prise.

En ce qui concerne les effets secondaires, l'étude a principalement porté sur le risque de survenue d'un hyper Aldostéronisme secondaire avec rétention de Sodium et fuite de potassium secondaires.

- Les dosages de Tétrahydro Aldostérone ont été réalisés par le

COMPARAISON 1520 SE - 5 mg / Furosémide - 40 mg

	1520 SE	Furosémide	COMPARAISON
VOLUME URINAIRE	n = 25 m = 0,88 t = 7 s > 1 °/₀₀	n = 37 m = 0,47 t = 4 s > 1 °/₀₀	t = 2,73 s > 1 %
NA URINAIRE	n = 40 m = 240 t = 10 s > 1 °/₀₀	n = 38 m = 54 t = 4 s > 1 °/₀₀	$\varepsilon = 7$ s > 10^{-8}
K URINAIRE	n = 40 m = 42 t = 5 s > 1 °/₀₀	n = 38 m = 16,2 t = 1,95 s = 5 % (limite)	$\varepsilon = 2,34$ s > 2 %
K SANGUIN	n = 34 m = 0,36 t = 4,11 s > 1 °/₀₀	n = 31 m = 0,07 t = 1,3 non significatif	$\varepsilon = 3,22$ s à 1 %₀
POIDS	n = 39 m = 1,32 t = 12,3 s > 1 °/₀₀	n = 33 m = 0,68 t = 5 s > 1°/₀₀	$\varepsilon = 3,76$ s > 1°/₀₀₀

Professeur LEGRAND (CHU Pitié-Salpétrière)

I) Protocole

* L'Etude a porté sur 26 sujets, dont 17 ont été sélectionnés ici.

* Les sujets :

  - Ont été suivis en ambulatoire
  - Sont indemnes de toute affection cardio-vasculaire et présentent des épreuves fonctionnelles rénales normales
  - Ont suivis un régime alimentaire normal (régime habituel, non modifié), donc non fixé en sodium

Sujets	Age	Sexe	Sujets	Age	Sexe
1	22	M	10	24	F
2	24	M	11	24	M
3	23	F	12	37	F
4	26	M	13	20	F
5	34	F	14	21	M
6	27	F	15	22	M
7	22	F	16	23	M
8	24	F	17	52	F
9	22	F			

Il faut noter que le sujet n° 15 est diabétique, en équilibration lors de cette étude.

- Ces sujets ont reçu à une semaine d'intervalle, pendant 5 jours, les deux diurétiques, le traitement initial ayant été tiré au sort.

. Voie d'administration : Per Os

. 1 prise par jour

. Dose par prise :

- 1520 SE : 5 mg
- Furosémide : 40 mg

Sujets commençant par le 1520 SE	Sujets commençant par le Furosémide
1	4
2	5
3	6
7	9
8	10
11	12
13	14
15	16
17	

- Aucune médication n'a été autorisée en association

* Rythme d'étude :

- Jour témoin : J - 1
- Prise du produit : J + 1
  J + 2
  J + 3
  J + 4
  J + 5

* L'Etude de l'activité et des effets secondaires est basée sur l
dosages urinaires de :

Sodium : mEq/24 h
Potassium : mEq/24 h

Chlore : mEq/24 h

Tétrahydro Aldostérone (THA), métabolite de l'Aldostérone : μg/24 h

- Le dosage de la créatinine urinaire (g/24 h) dans chaque échantillon d'urine a permis d'apprécier si le recueil des urines a été quantitativement correct, le taux de créatinine ne dépendant que du seuil rénal et restant constant tant que le facteur rénal d'élimination reste normal (tous les sujets dans cette étude sont normaux au point de vue des épreuves fonctionnelles rénales)

* La tolérance clinique a été excellente.

II) Résultats

a) Présentation des résultats

- L'excrétion urinaire de créatinine, Sodium, Potassium, Chlore, T.H.A., est présentée sous forme de tableaux permettant la comparaison des différents paramètres pour les première et deuxième séries (un diurétique, puis l'autre)
L'excrétion urinaire de Sodium, Potassium et T.H.A. est visualisée par des courbes :

T.H.A. : μg/24 h

K : mEq/24 h

Na : $\frac{\text{Valeur en mEq/24 h}}{2}$

- Les valeurs du rapport $\frac{\text{T.H.A.}}{\text{Na}}$ sont présentées dans un tableau

- Plusieurs tableaux récapitulatifs condensent les informations principales ; en particulier :

. Efficacité sur l'excrétion du Sodium (J + 1)

. Niveau d'excrétion du Potassium

. Effets secondaires éventuels :
  Rétention secondaire de sodium
  HyperKaliurie lors de la rétention de sodium

. Pic d'excrétion de la T.H.A.

. Maximum du rapport $\frac{\text{T.H.A.}}{\text{Na}}$

- Un dernier tableau résume les comparaisons Efficacité - effets secondaires

b) Pour apprécier l'activité et les effets secondaires comparés d deux diurétiques, on s'est basé sur les trois critères suivant

* Critère Sodium,
  qui doit être utilisé avec une certaine prudence, car le ré gime n'était pas fixé en Sodium.

* Critère Aldostérone :
  Etude de l'hyperaldostéronisme secondaire :
  - en valeur absolue
  - et évolution dans le temps

  . Il est nécessaire de voir le retour à la normale
  . L'interprétation est impossible en cas d'hyperaldostéroni me au départ : sujet n° 9, 1ère et 2ème séries

* Critère $\frac{\text{T.H.A.}}{\text{Na}}$

  - Au cours d'une prise de diurétique, ce rapport peut être une mesure de l'hyperAldostéronisme secondaire et de so "efficacité"

  - On a comparé la précocité d'augmentation de ce rapport (T.H.A. urinaire élevée, Sodium urinaire bas) pour les 2 diurétiques

- En valeur absolue, ce rapport peut permettre la comparaison des 2 diurétiques en tenant compte de la valeur du rapport à J - 1

c) Les conclusions générales que l'on peut tirer de ces résultats sont les suivantes :

* Critère Sodium :

- Furosémide : action rapide, mais dès J + 2, baisse de la natriurèse au-dessous de la normale. Il existe donc rapidement une forte rétention de sodium.

- 1520 SE : action rapide, se prolongeant souvent à J + 2 et même au-delà.
  La rétention sodée secondaire se produit plus tardivement

* Critère Aldostérone

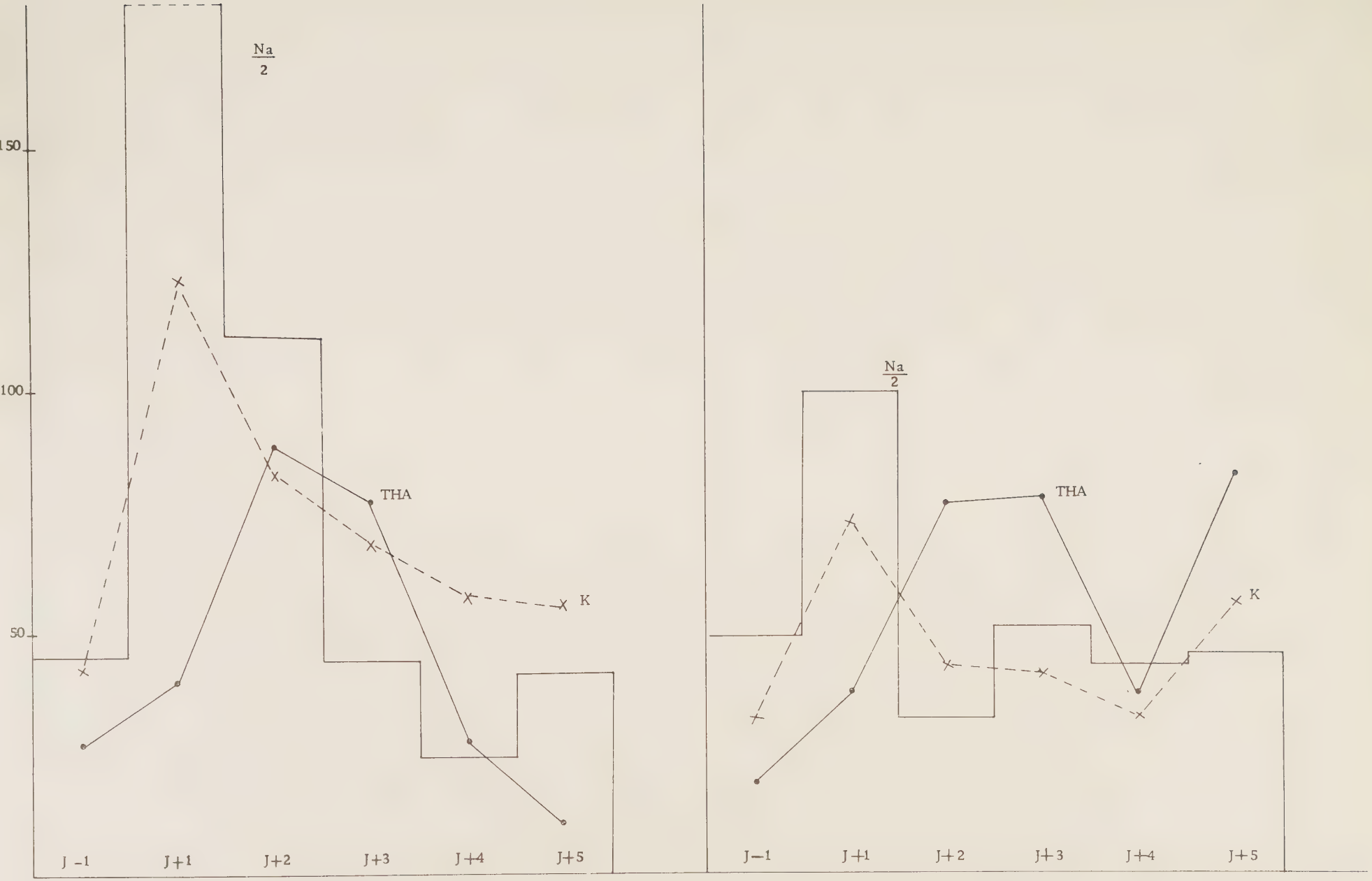
L'hyperaldostéronisme secondaire, quasi-constant après prise de l'un ou l'autre des 2 diurétiques, est retardée pour le 1520 SE. La rétention sodée que l'on pensait auparavant être peu importante pour le 1520 SE, existe en fait, mais se produit plus tardivement qu'avec le Furosémide ; et la différence de rétention sodée entre Furosémide et 1520 SE ne semble pas due à un hyperaldostéronisme plus important sans Furosémide, mais à une différence de survenue dans le temps de cet hyperaldostéronisme : plus tardif pour le 1520 SE. En effet, l'hyperaldostéronisme secondaire n'est guère différent en valeur absolue pour les deux diurétiques.

* Critère $\frac{T\ H\ A}{Na}$

L'augmentation du rapport (T.H.A. élevé, Na bas) est plus précoce avec le Furosémide.

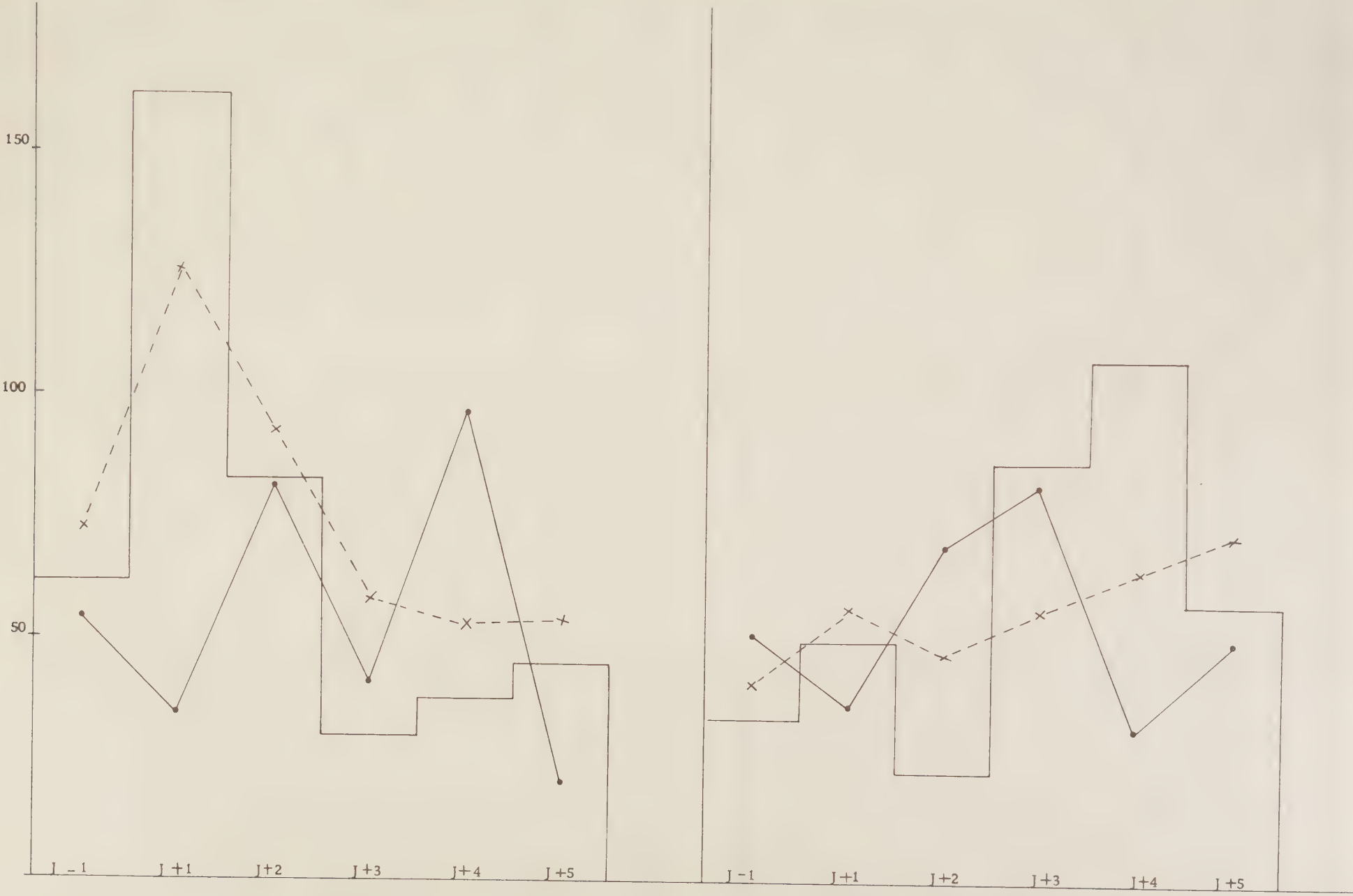
EXCRETIONS URINAIRES

Sujet	Excrétion urinaire	J - 1		J + 1		J + 2		J + 3		J + 4		J + 5	
		1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série
1	Créatinine	1,72	1,51	1,43	1,16	1,78	1,75	2,18	1,93	1,70	1,68	2,11	2,05
	Na	90,2	98	386,2	200,6	204,3	64,8	88,3	103,6	50,4	86,4	92,8	90,4
	K	42,6	31,5	121,5	73,9	82,5	45,6	69,1	41,8	58,8	32,7	57,6	56
	Cl	82,5	88,2	462	384,6	256,4	38,6	109	85,4	47,9	106,6	80,6	120,8
	THA	27	20	39,5	37	89	77	77	77,5	27,5	37	10	83
2	Créatinine	1,44	0,98	1,54	1,16	1,76	1,84	1,55	1,56	1,58	1,36	1,59	2,09
	Na	123,8	66,5	324	100,6	165,6	46,2	59	194,4	76,9	216	88,7	116,5
	K	72,2	40,6	126	57	92,4	47,6	59	56,4	54	64,8	55	72,3
	Cl	129,9	82,3	403,5	117,9	188	43,5	52,6	151,2	55,2	211,7	108	153,8
	THA	54	51	37,5	37	81,5	70,5	41	82	97	31,5	20	49,5
3	Créatinine	0,82	1,20	1,06	1,58	1,22	1,13	1,22	1,20	1,24	1,12	1,47	1,65
	Na	56,1	123	218,8	273,6	137,6	119,2	53,6	168,5	89,2	159,3	105,8	118,2
	K	24,9	45	95,7	105,6	61,3	48,2	42,7	44,7	69,4	51,4	56,5	63
	Cl	47,8	138,6	287,5	147,8	166	103,4	54,5	122,2	79,8	171,9	125,8	176,7
	THA	18	28,5	18	26	24	71	45,5	73	20	41,5	17,5	62



Sujet N° 1 — 1ère série — 2ème série

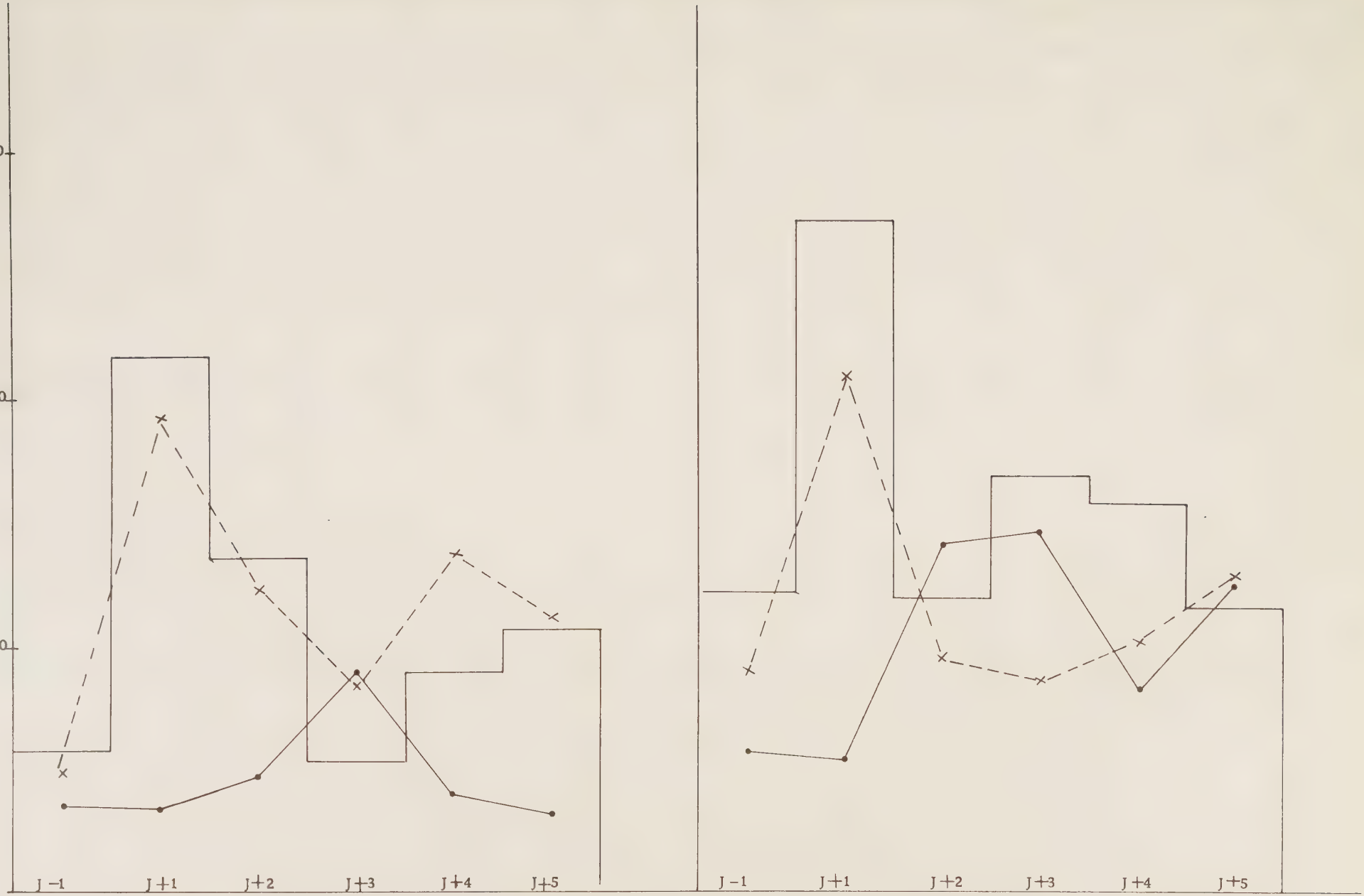
Les taux de Na sont divisés par 2



Sujet N° 2

1ère série

2ème série



Sujet N° 3

1ère série

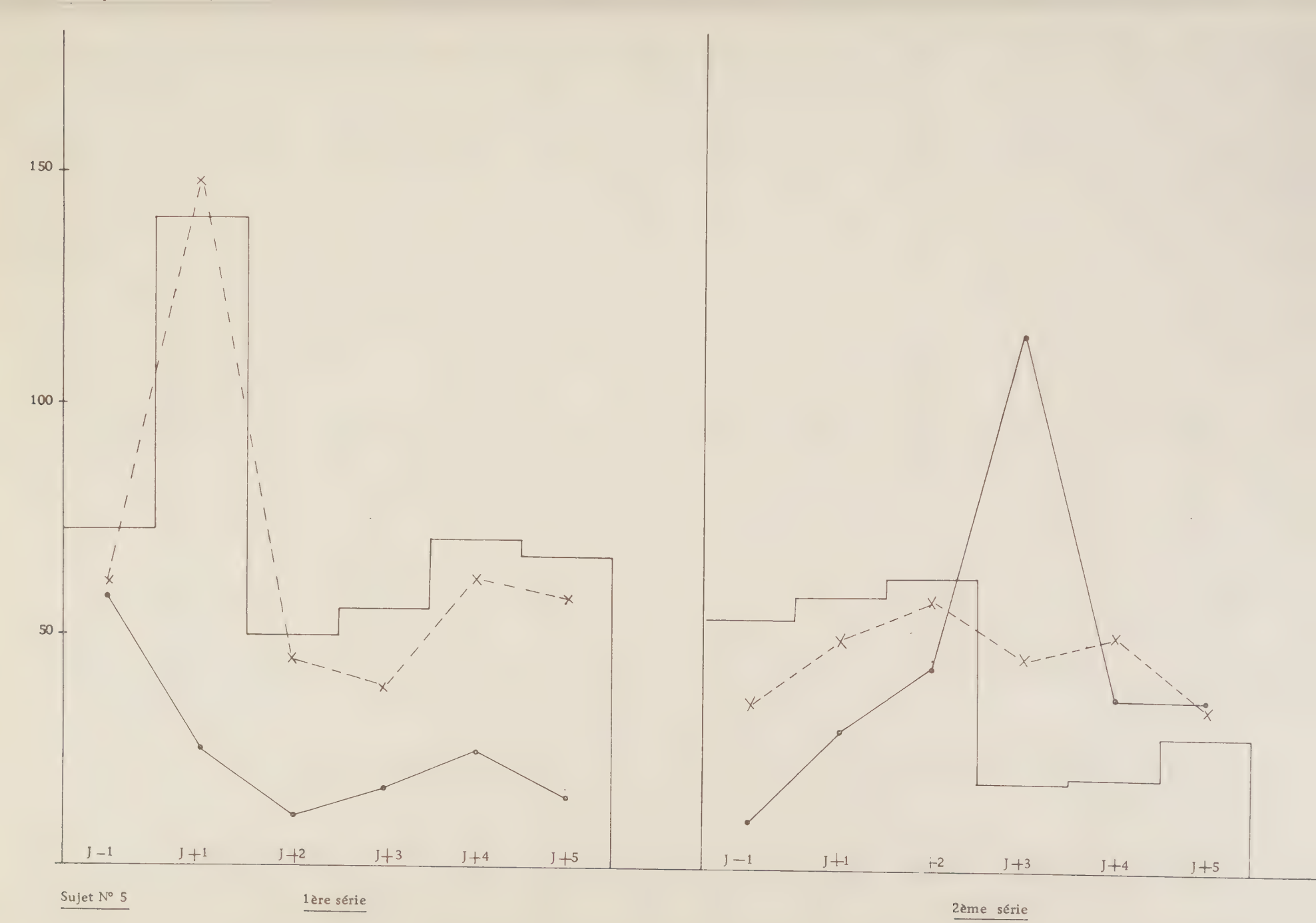
2ème série

Sujet	Excrétion urinaire	J − 1		J + 1		J + 2		J + 3		J + 4		J + 5	
		1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série
4	Créatinine	1,13	1,31	0,72	0,87	1,39	1,26	2,22	1,47	1,39	1,16	1,42	1,40
	Na	124,3	216	201	203,8	89,7	132,8	144,4	80,3	238,5	68	186,2	184
	K	59,2	56,9	56,2	66,5	47,5	52,4	60,9	59,8	57,2	41,8	63,3	62,7
	Cl	132,4	233,1	187,8	227,3	68,3	163	150,9	89,4	195,8	57,4	185,5	98,2
	THA	20,5	24,5	41	20,5	22	23,5	23,5	16,5	21	79,5	36,5	45
5	Créatinine	1,10	0,74	2,60	0,49	1,16	1,23	0,92	1,17	1,04	1,02	1,19	0,70
	Na	145,5	107,8	280,4	115,9	100,8	126,7	112,2	37,8	142	39,2	134,4	78,7
	K	61,5	35	147,6	49,6	44,7	57,6	38,6	46	62	50,5	57,4	33,6
	Cl	215	78,5	261,7	98,2	273	121	82	37,4	109,2	31,2	232	32,1
	THA	48,5	10	25	30	11	42	17	115	25	37	15	37
6	Créatinine	1,18	1	1,09	1,04	1,28	1,12	1,16	1,45	1,31	0,99	1,15	0,90
	Na	122,4	44	218,4	218	198,4	120,3	112,8	43,5	153,6	19,6	89,4	14
	K	54,7	29	59,2	37	56	60	37,8	51,8	58,4	40,3	72,2	26,5
	Cl	145	57,4	218,6	246,8	143,4	144,7	132	48,2	143,4	26,8	107,7	21,7
	THA	10	20	32	41	25,5	117	20	45	25	45	15	123

Sujet N° 4

1ère série

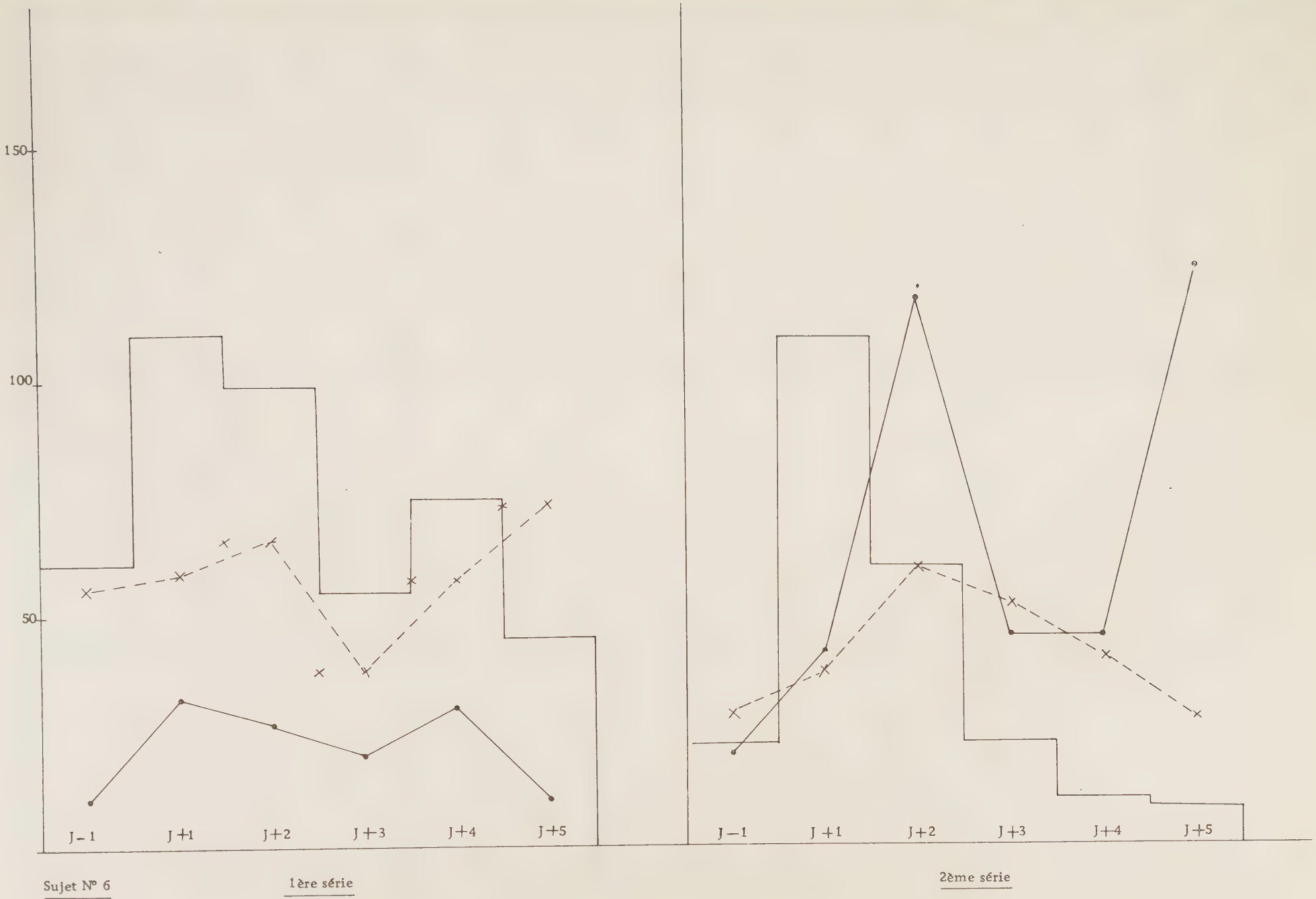
2ème série



Sujet N° 5

1ère série

2ème série

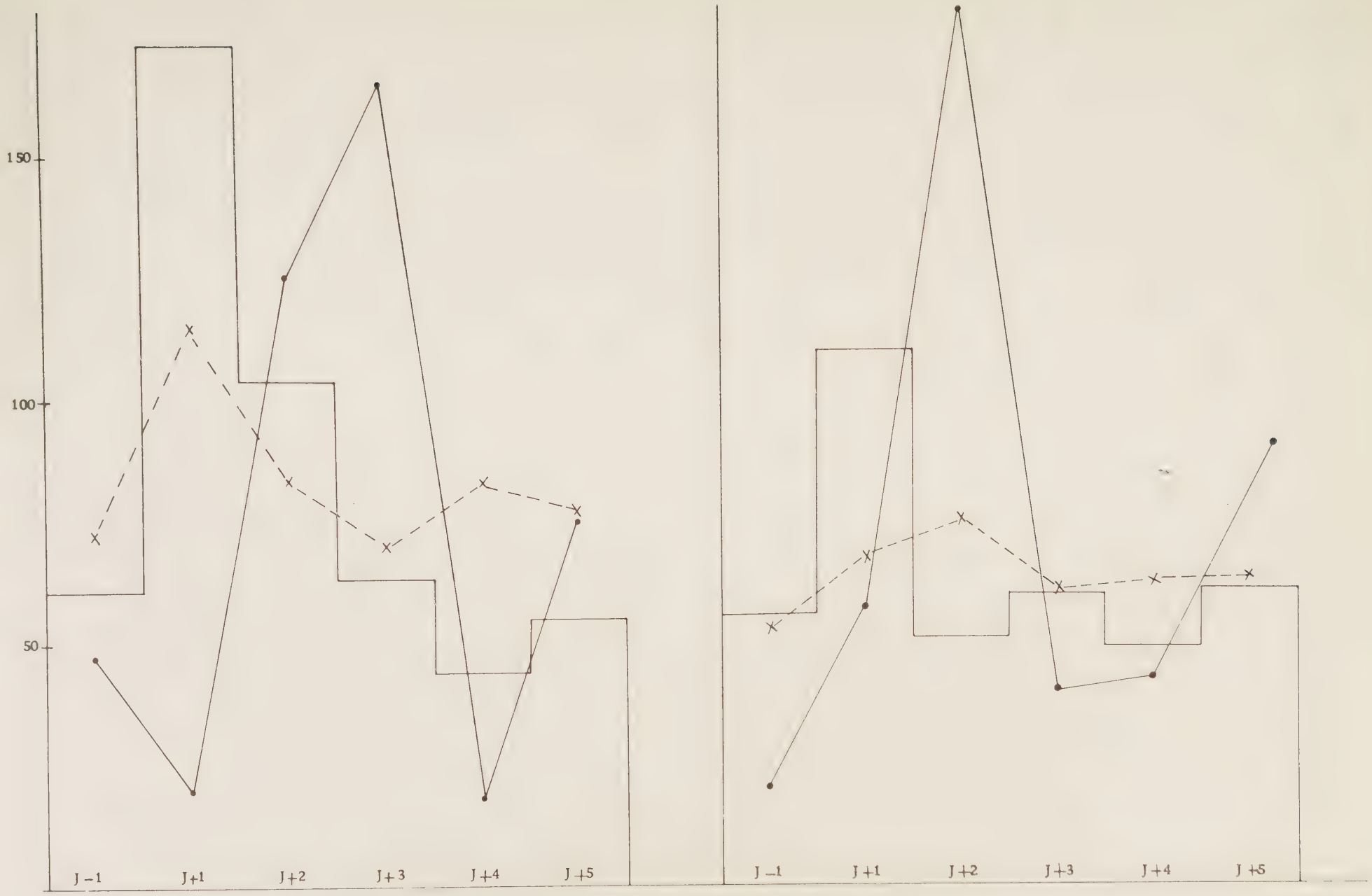


Sujet N° 6

1ère série

2ème série

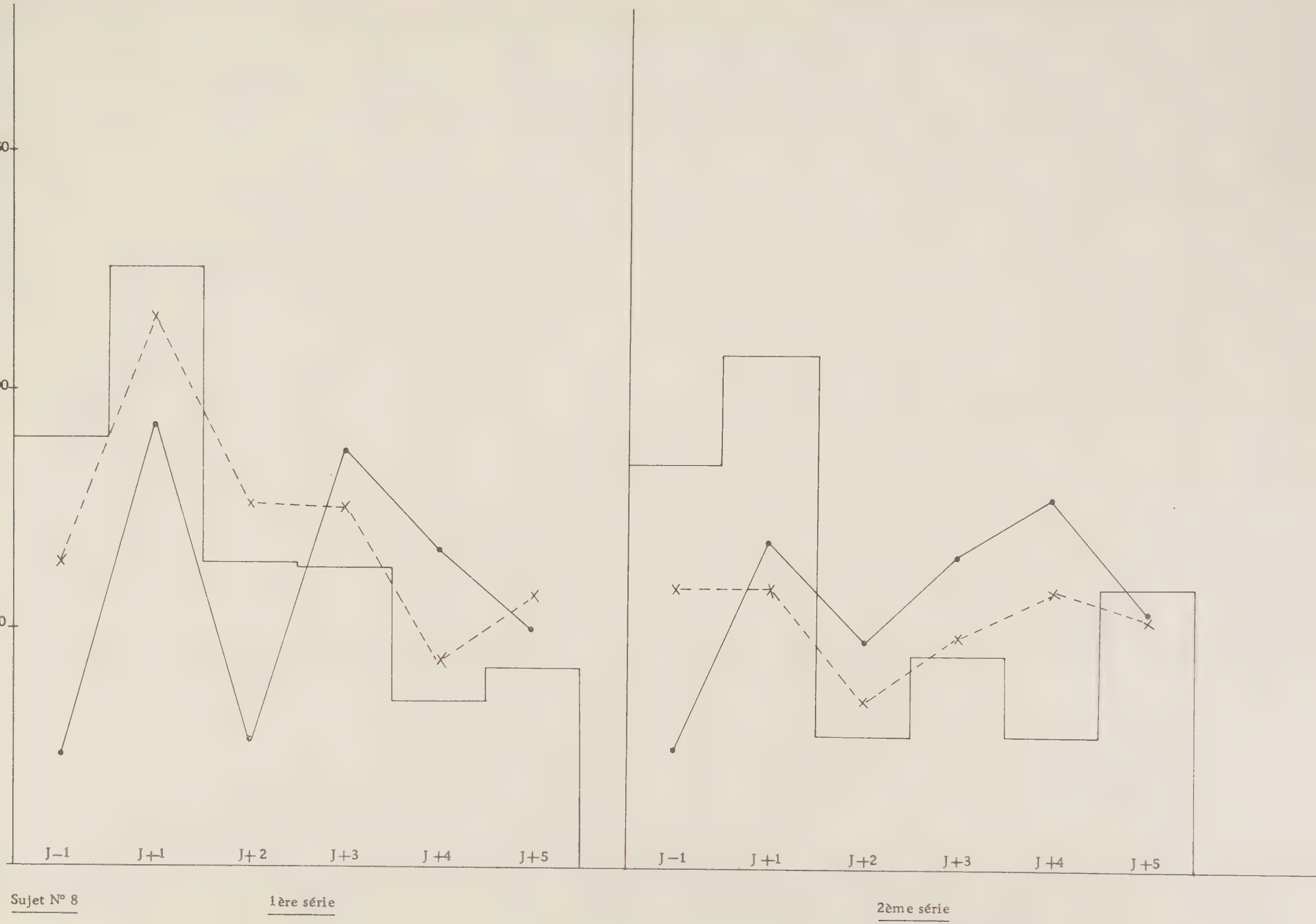
Sujet	Excrétion urinaire	J − 1		J + 1		J + 2		J + 3		J + 4		J + 5	
		1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série
7	Créatinine	1,80	0,98	1,53	1,32	1,64	1,28	1,72	1,24	1,30	1,21	1,51	1,56
	Na	193,5	112	346,8	219,8	208,2	102	127,2	120,9	87,3	99,2	110,4	122
	K	72,1	52,7	106,8	67,6	83,5	75,4	70,5	60,4	83,5	63,2	77,2	62,9
	Cl	192,8	138,1	434,5	219,1	249	68,3	154	131,6	128,8	118,8	137	144,7
	THA	45,5	20	19	57,5	124	284	164	40	18	43	75,5	92,5
8	Créatinine	1,81	1,10	1,38	1,58	1,38	1,18	1,21	1,62	1,28	1,34	1,61	1,46
	Na	181,4	190,8	253,5	217	128,8	56	125	90	69,6	56	83,6	118,5
	K	63,3	50,8	114,9	57,4	75,6	34,3	75,4	48,8	43,1	58	56,2	53,7
	Cl	177,4	237,6	340,6	252,8	148,5	39,1	115,8	78,6	80,1	84,7	83	139,3
	THA	23	24,5	92,5	69	26,5	47,5	88,5	66,5	66,5	79	51,5	53
9	Créatinine	1,02	1,41	1,03	1,09	0,96	0,95	2,15	1,61	1,02	0,91	1,93	0,91
	Na	104	71,5	206,4	161	45,5	69,5	70,2	58	56	52,9	172,8	43,3
	K	75,4	55,7	96,1	76,7	46,9	53,3	53,8	32,5	54,4	37,2	59,3	19,3
	Cl	122,7	94,3	219,4	178,4	24,7	76,2	74,1	54	69,4	55,7	86,4	42,7
	THA	85	99	44	65	15	26,5	80	62,5	80	25,5	17	11,5



Sujet N° 7

1ère série

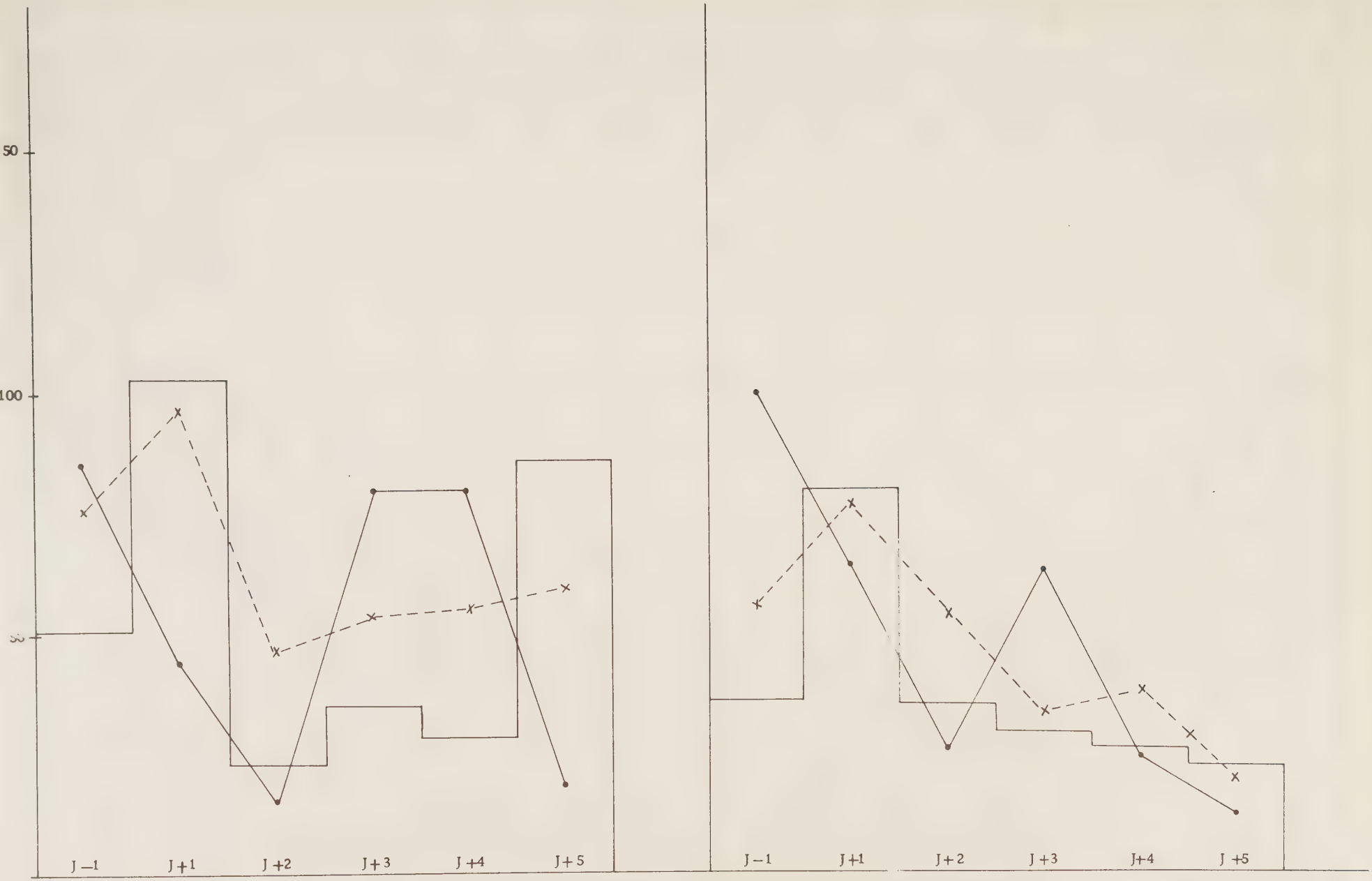
2ème série



Sujet N° 8

1ère série

2ème série

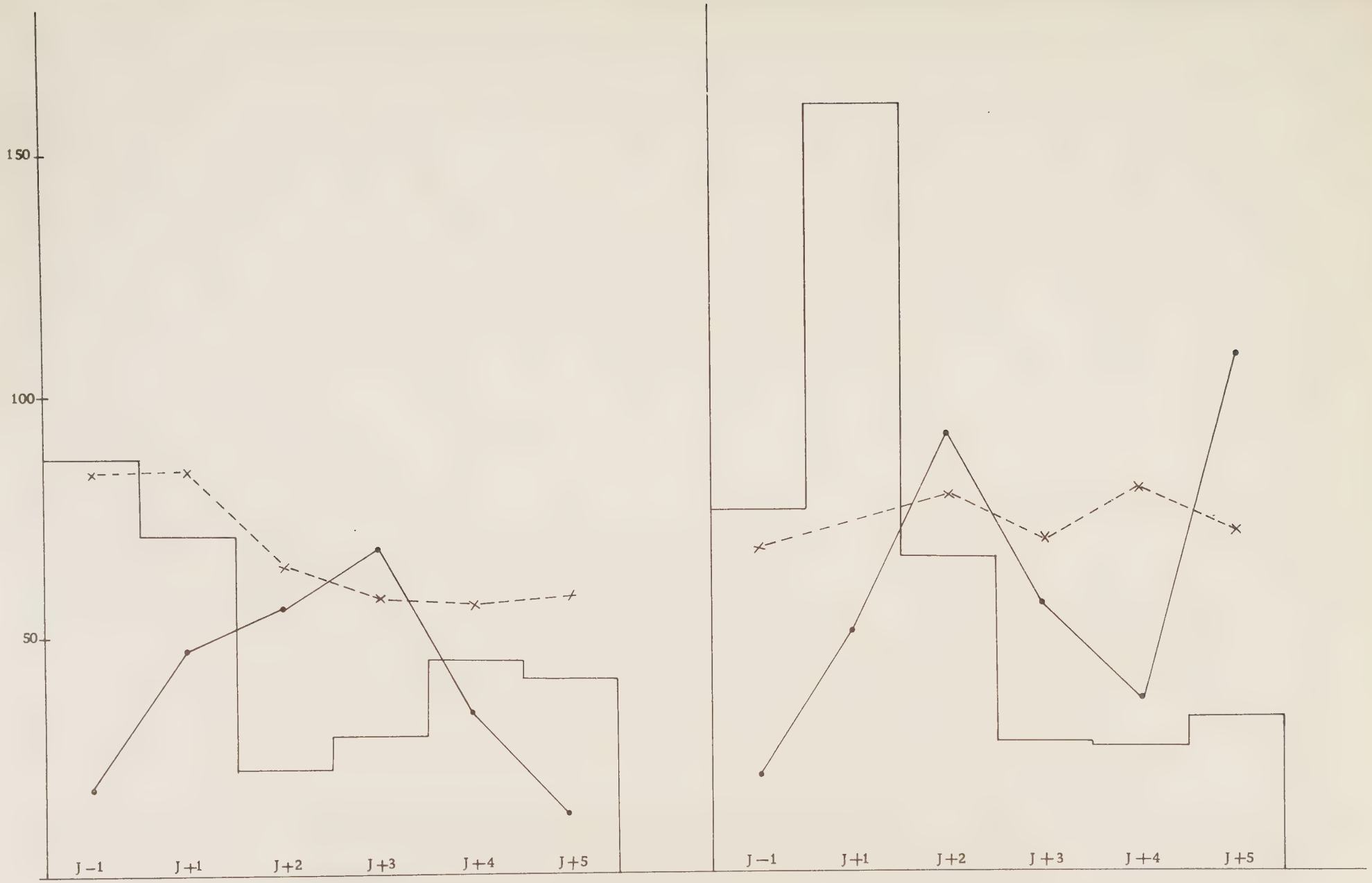


Sujet N° 9

1ère série

2ème série

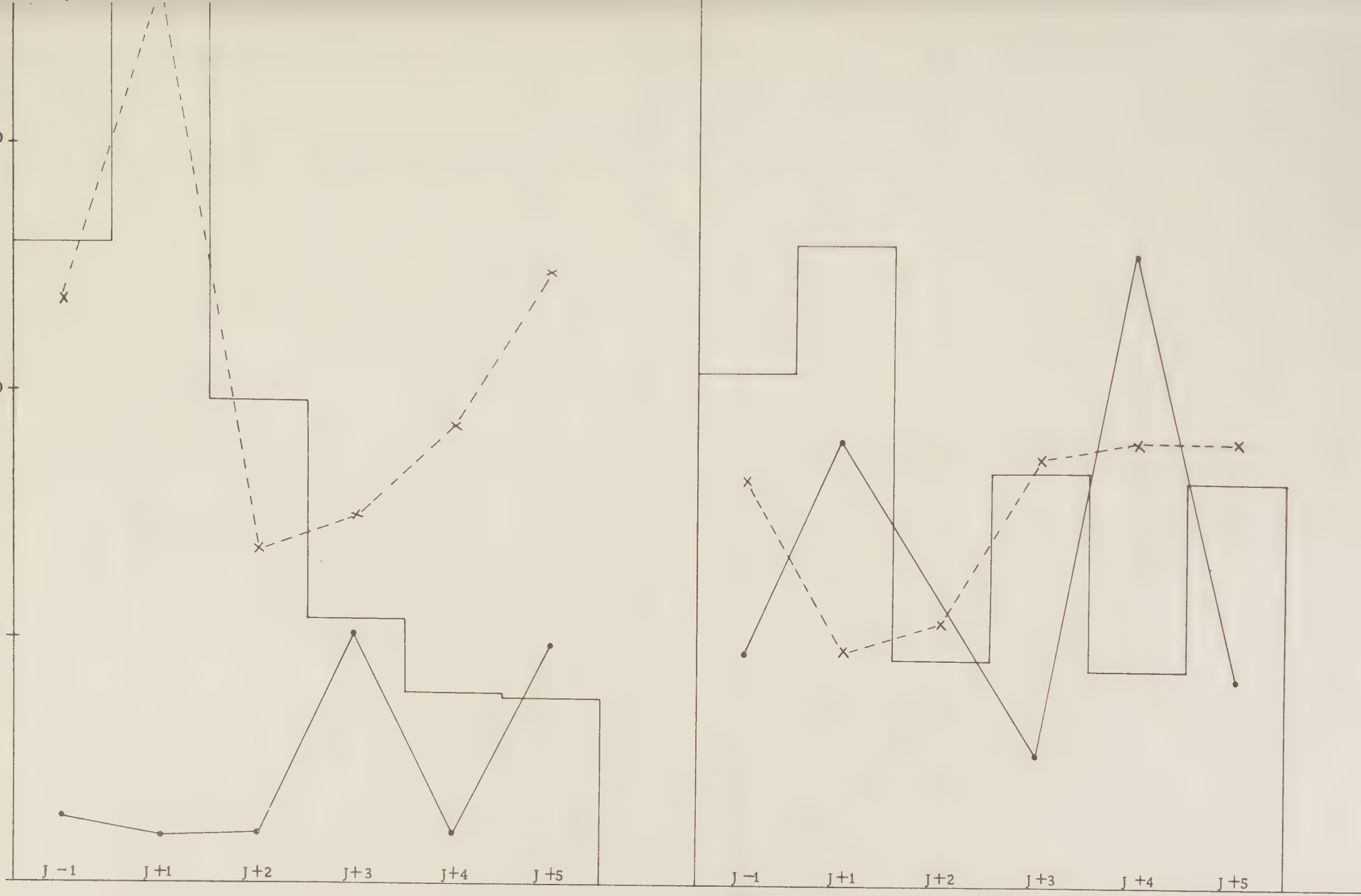
Sujet	Excrétion urinaire	J - 1		J + 1		J + 2		J + 3		J + 4		J + 5	
		1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série
10	Créatinine	1,07	1,15	0,99	----	1,03	1,28	1,12	2,59	1,27	1,15	1,03	1,47
	Na	175,5	153,7	142	320,4	43,6	138	57,6	54	90,4	52,5	82,9	63,9
	K	83,1	68	83	----	64,3	79	57,6	69,7	56,8	79,3	58,5	72,3
	Cl	249,5	194,1	187,8	358,1	150	154,7	63,7	77,7	98,8	62,7	143,4	86,8
	THA	16,5	20	47,5	50	55,5	93	68	56	34	36	13	108
11	Créatinine	1,95	2,37	1,93	1,92	1,71	2,38	2,30	2,63	2,24	2,03	2,95	1,89
	Na	259,2	208,5	652,8	259	196,5	92,4	108	168,6	78,3	88	76,2	164
	K	119,5	81,8	238	48	68	53,7	74,4	87	93,6	90,5	125,4	91,8
	Cl	306,8	240,5	595,9	289,2	229	68	124,4	163,5	94	180,5	189,4	181,5
	THA	14	47,5	9,5	89,5	9	59,5	51	26	9	129,5	49	43
12	Créatinine	1,25	1,30	1,53	1,61	1,28	1,59	1,63	1,37	1,36	1,21	2,78	1,22
	Na	171,5	144,8	270,3	299	115,2	140,4	186,8	54,5	105,4	56	124,8	94
	K	109,8	59	121,9	71,4	57,6	86,4	79,3	62,9	49,3	46,4	119	41,2
	Cl	183,7	168,3	297	347,5	97	172,3	181	73,6	83,2	62,7	99,4	104,7
	THA	57,5	45	76	60	48,5	56,5	77	64	10	72	16	32



Sujet N° 10

1ère série

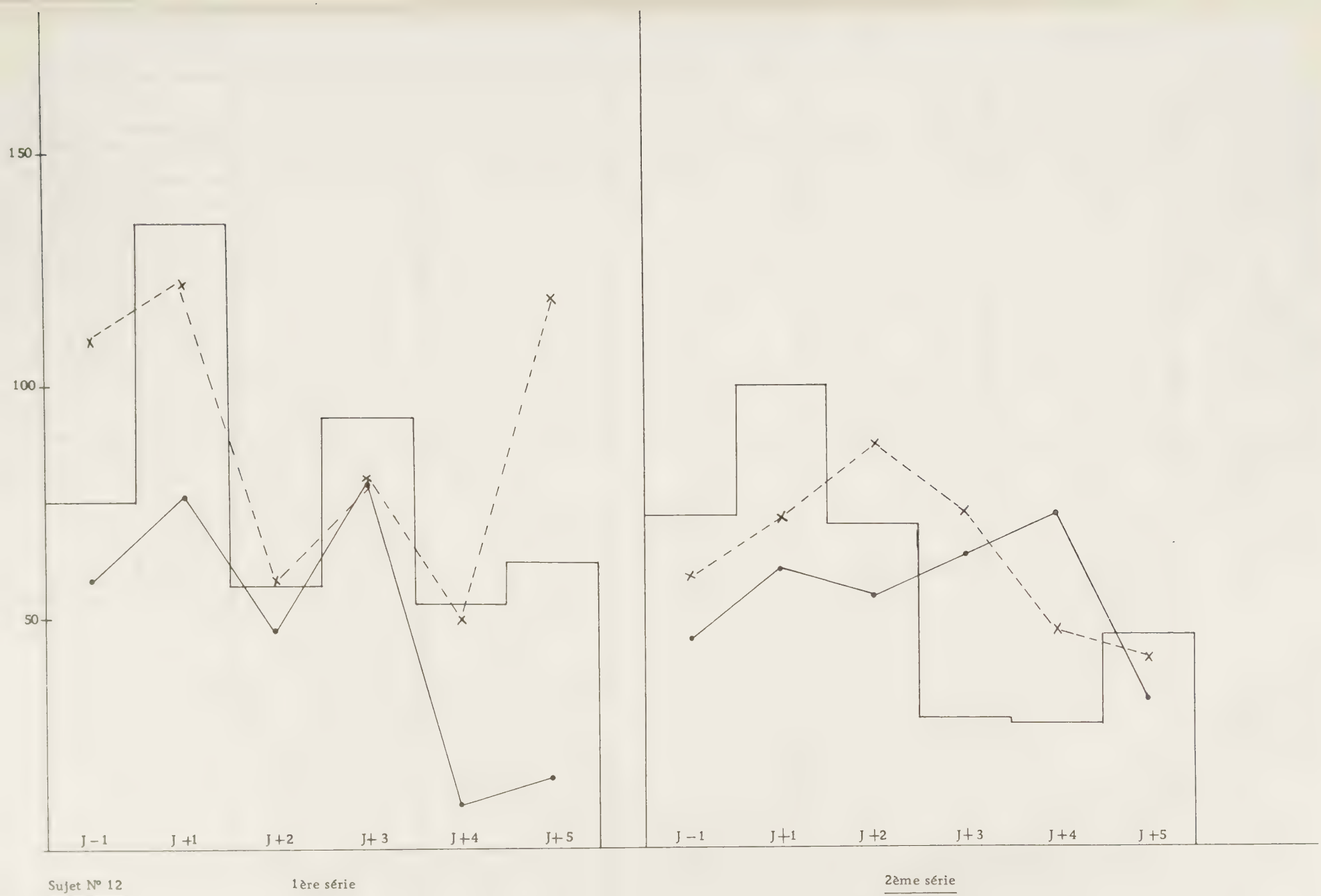
2ème série



Sujet N° 11

1ère série

2ème série

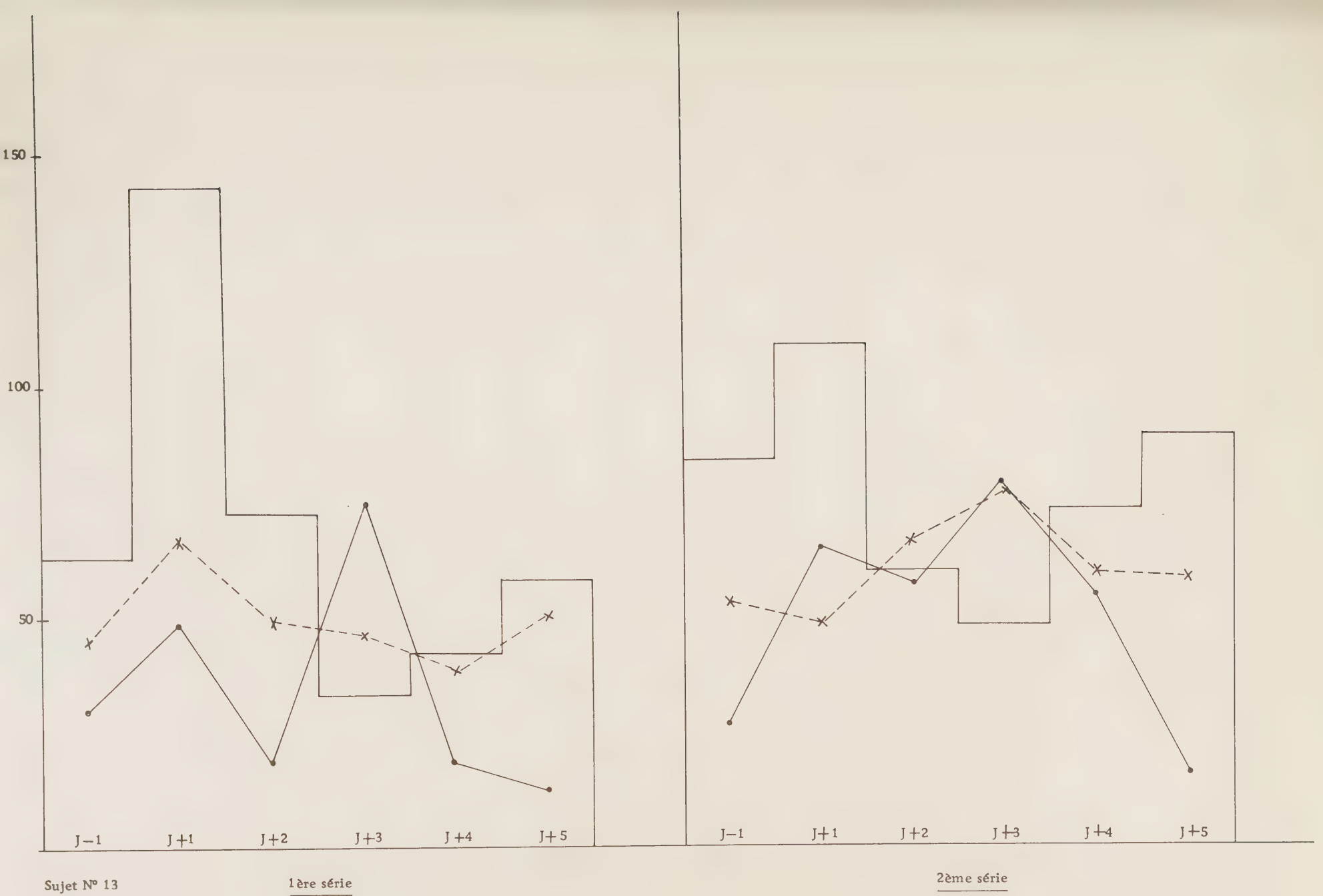


Sujet N° 12

1ère série

2ème série

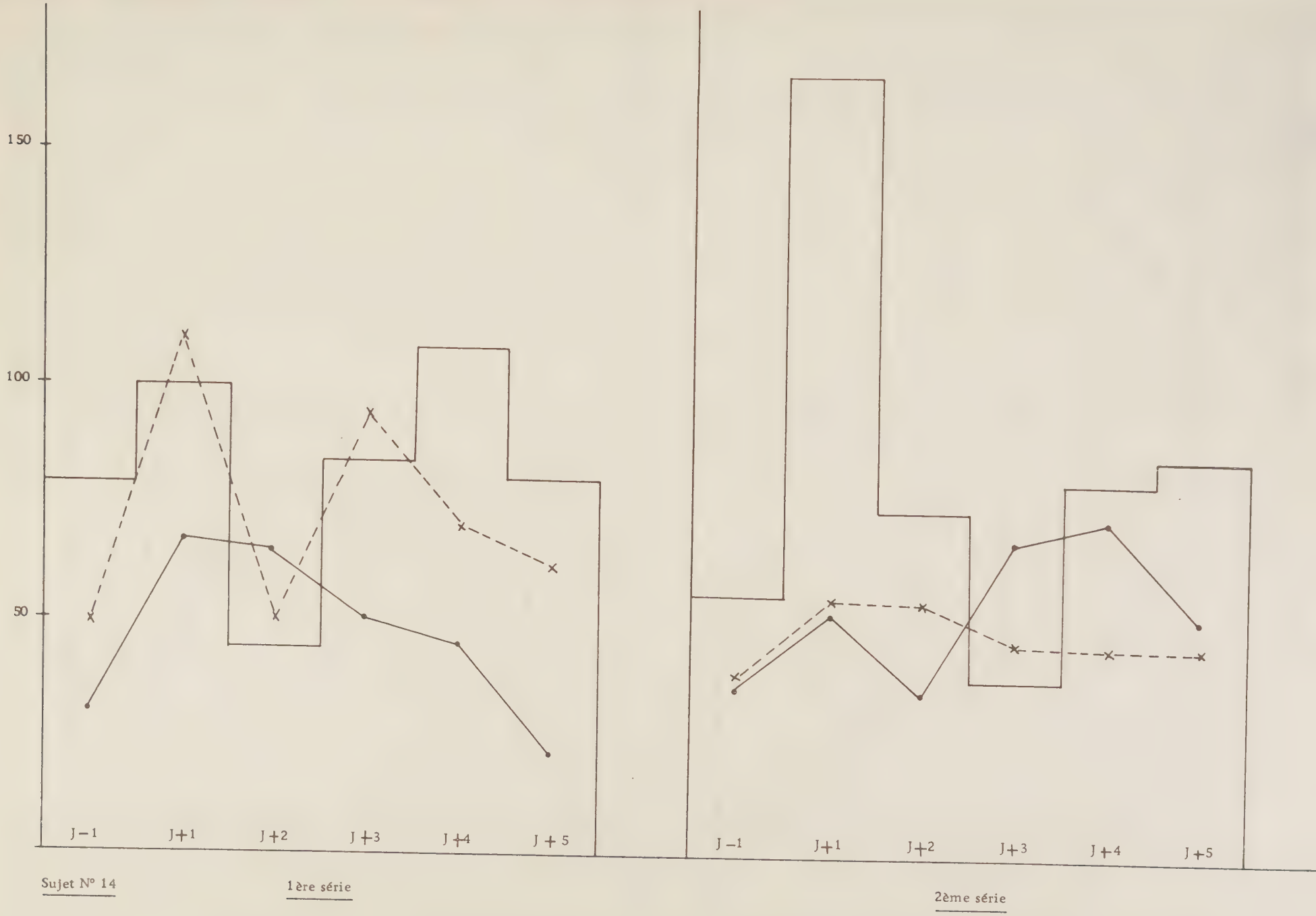
Sujet	Excrétion urinaire	J - 1		J + 1		J + 2		J + 3		J + 4		J + 5	
		1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série
13	Créatinine	0,98	1,58	1,05	1,44	1,25	1,26	1,18	1,48	1,14	1,33	1,41	1,42
	Na	126,2	168,8	285,1	219,4	156,8	120,6	67,8	96,4	83,1	146,8	117,1	178,5
	K	44,2	59,9	66,8	48,3	49,8	66,6	46	77,3	38,8	59,4	50,2	58,2
	Cl	126,4	169,2	468	239,6	169	75,5	87,3	121,5	85,9	154,3	133	194,5
	THA	29	27	49	66,5	19	58	73,5	78,5	18	55	13,5	16,5
14	Créatinine	1,35	1,57	1,78	1,57	1,26	1,52	1,65	1,82	1,75	1,49	1,66	1,54
	Na	158	112,5	200,2	336,9	88,4	147	167,5	76	217,5	160,5	161,6	169,5
	K	49,9	39	109,2	55	49,7	54,8	93,2	45,6	70	44,3	61,6	44,5
	Cl	183,5	147,1	295	440,3	75	203,2	174	112,1	231,2	162,5	226,4	192,9
	THA	31	35,5	66,5	52	65	36	50	68	45,5	71,5	22	51
15	Créatinine	1,70	1,78	1,62	1,35	1,89	1,59	0,99	2,19	1,64	1,64	2,05	1,27
	Na	346,9	148,5	255,6	135	65,5	30,6	48,3	109,6	129,3	158	155,8	132,8
	K	105,8	95	112,8	45	107,3	55	44,1	56,8	97,4	80	61,5	63,9
	Cl	337,7	188,5	306,8	157,4	45,6	14,1	42,2	68	155,2	179,3	126	160
	THA	50,5	81	48,5	57,5	111	103,5	66	61	55	57	41,5	39,5



Sujet N° 13

1ère série

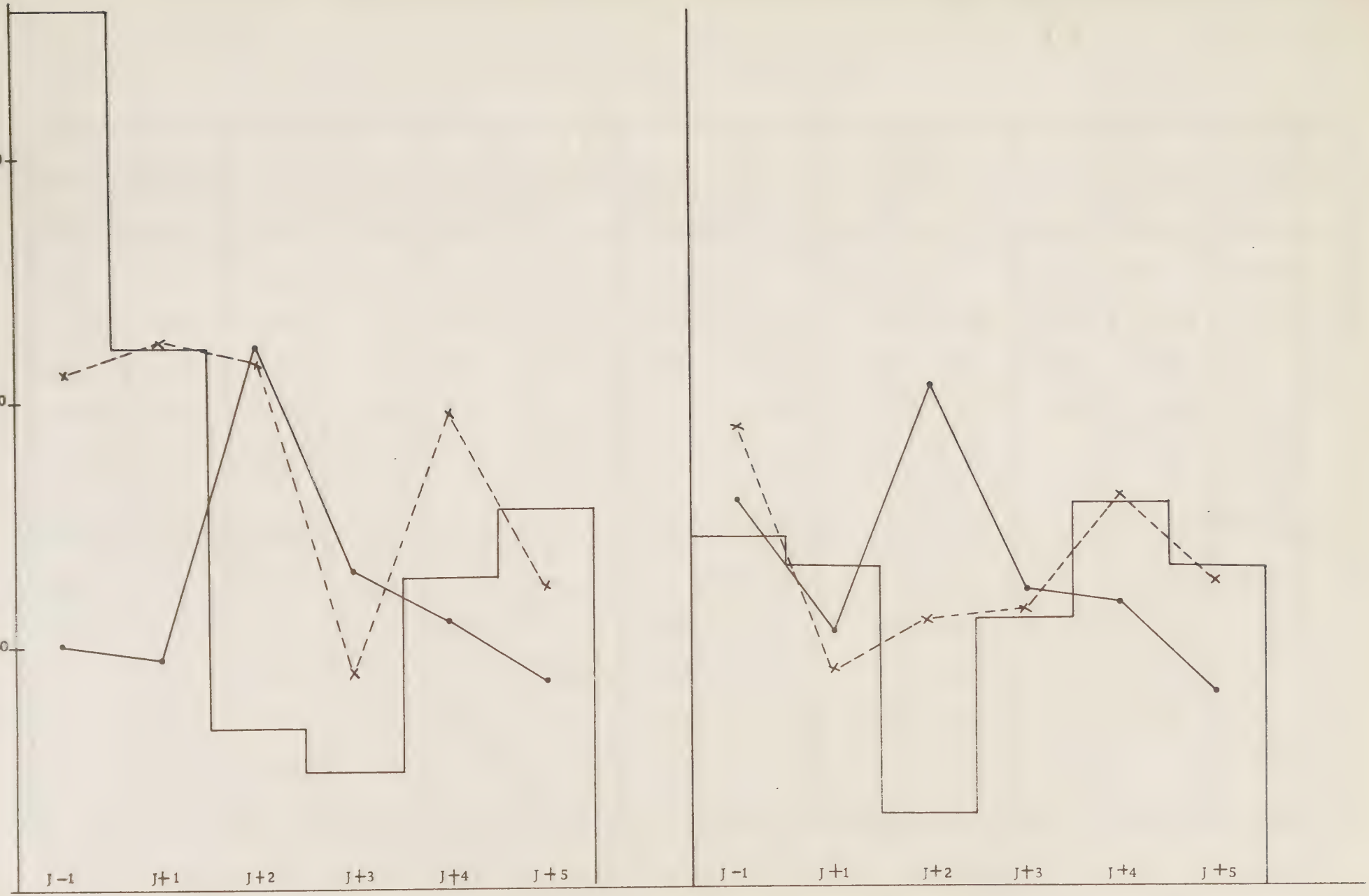
2ème série



Sujet N° 14

1ère série

2ème série

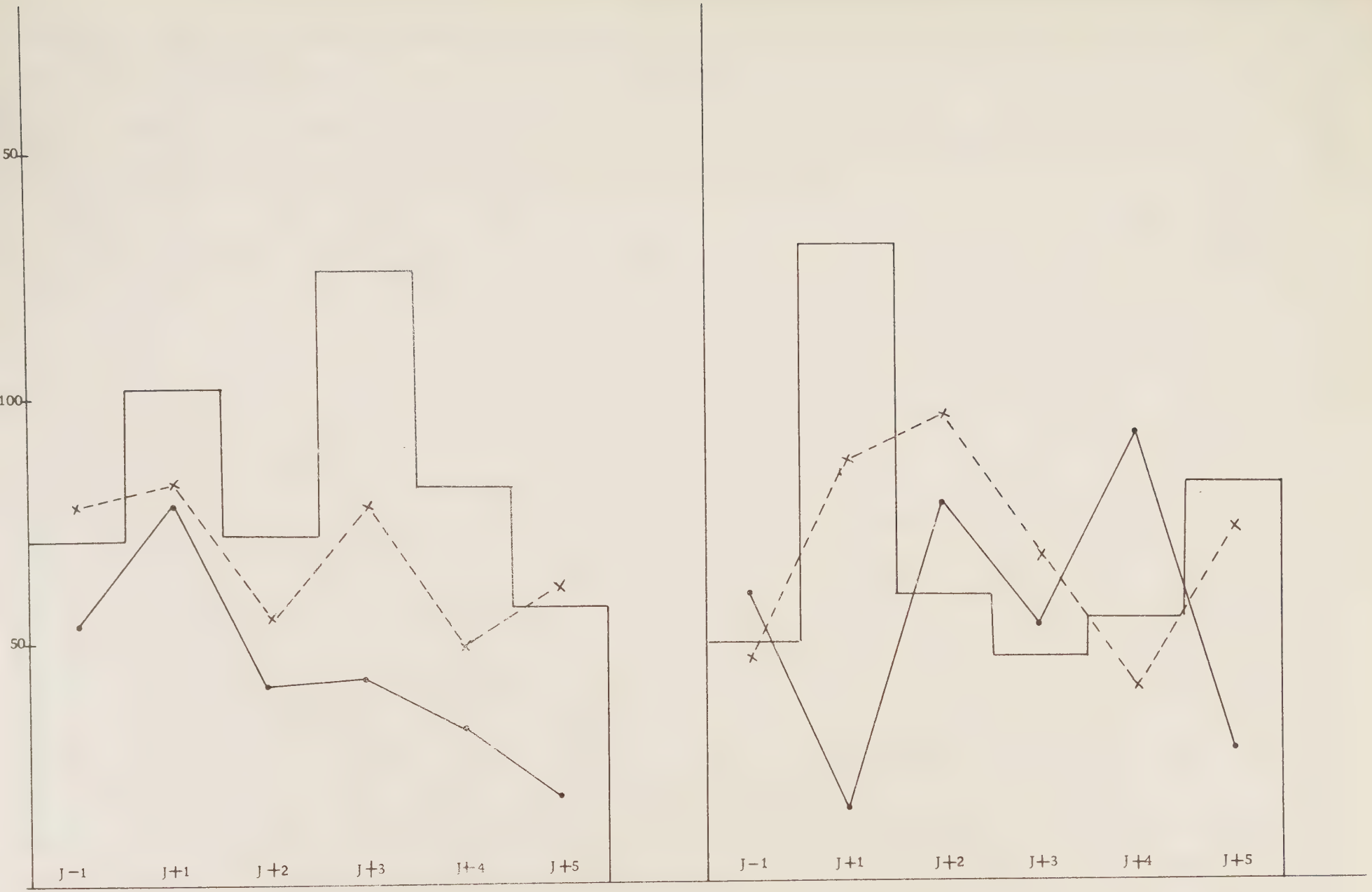


Sujet N° 15

1ère série

2ème série

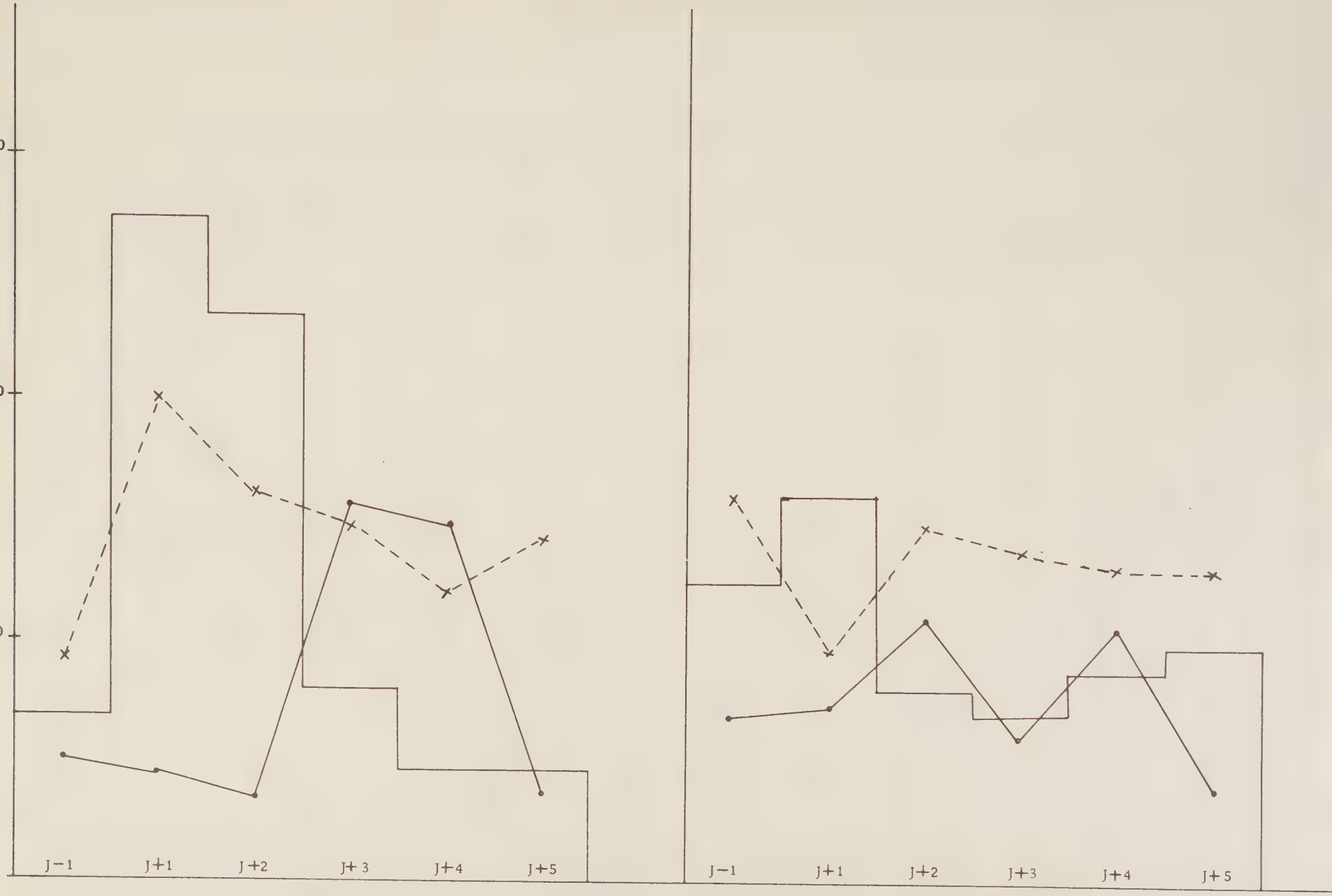
Sujet	Excrétion urinaire	J - 1		J + 1		J + 2		J + 3		J + 4		J + 5	
		1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série	1ère série	2ème série
16	Créatinine	1,38	1,64	1,27	1,51	1,20	1,67	1,72	1,73	1,72	1,34	1,97	1,87
	Na	142,8	121,3	206,8	282	143,9	118,4	256,7	96,8	164	108,8	115,6	176
	K	77,5	45,9	82,7	86,4	54,2	95,8	77,2	66,9	49	40	61,2	72,6
	Cl	171,5	156	289	358,9	112	163	231,2	92,1	156,9	107,5	104,7	209,5
	THA	52	60	78,5	15	41	77,5	43,5	43	32	93	17,5	28
17	Créatinine	1	1,62	1,04	1,06	0,99	1,47	1,34	1,44	1,21	0,97	1,03	1,30
	Na	68,6	160,4	273,4	160	234,9	80,6	78,7	71	46,2	87	48,2	98
	K	46	79	99,8	48	80	73,9	73,9	69	60,7	65,3	70,4	64,1
	Cl	68,5	196,2	290	284,1	124,6	37,4	77,7	58,8	51,4	99,6	44,7	98,1
	THA	26	33,5	23	36	17	54	77	30	73	52,5	18	18



Sujet N° 16

1ère série

2ème série



Sujet N° 17

1ère série

2ème série

RAPPORTS $\frac{T H A}{Na}$ (dosages urinaires)

Sujet	J - 1		J + 1		J + 2		J + 3		J + 4		J + 5	
	1ère Série	2ème Série	1ère Série	2ème Série	1ère Série	2ème Série	1ère Série	2ème Série	1ère Série	2ème Série	1ère Série	2ème Série
1	0,29	0,20	0,10	0,18	0,43	1,18	0,87	0,74	0,53	0,42	0,10	0,91
2	0,43	0,76	0,11	0,37	0,49	1,52	1,30	0,42	1,26	0,14	0,22	0,42
3	0,32	0,23	0,08	0,09	0,17	0,59	0,84	0,43	0,22	0,26	0,16	0,52
4	0,16	0,11	0,20	0,10	0,24	0,17	0,16	0,20	0,08	1,16	0,19	0,24
5	0,33	0,09	0,08	0,25	0,10	0,33	0,15	3,04	0,17	0,94	0,11	0,47
6	0,08	0,45	0,14	0,18	0,19	0,97	0,17	1,03	0,16	2,29	0,06	7,03
7	0,23	0,17	0,05	0,26	0,59	2,78	1,18	0,33	0,20	0,43	0,68	0,75
8	0,12	0,12	0,36	0,31	0,20	0,84	0,70	0,73	0,95	1,41	0,61	0,44
9	0,81	1,38	0,21	0,40	0,32	0,38	1,13	1,07	1,42	0,48	0,09	0,26
10	0,09	0,13	0,33	0,15	1,27	0,67	1,18	1,03	0,37	0,68	0,15	1,69
11	0,06	0,05	0,01	0,34	0,04	0,64	0,47	0,15	0,11	1,47	0,64	0,26
12	0,33	0,31	0,28	0,20	0,42	0,40	0,41	1,17	0,09	1,28	0,12	0,34
13	0,22	0,15	0,17	0,30	0,12	0,48	1,08	0,81	0,16	0,37	0,11	0,17
14	0,19	0,31	0,33	0,15	0,73	0,24	0,29	0,89	0,20	0,44	0,13	0,30
15	0,14	0,54	0,18	0,42	1,54	3,39	1,36	0,55	0,42	0,36	0,26	0,29
16	0,36	0,49	0,37	0,05	0,28	0,65	0,16	0,44	0,19	0,85	0,15	0,15
17	0,37	0,20	0,08	0,22	0,07	0,66	0,97	0,42	1,58	0,60	0,37	0,18

Sujet	SODIUM		POTASSIUM		Hyper Aldostéronisme		THA/Na max.	
	Série 1	Série 2	Série 1	Série 2	Série 1	Série 2	Série 1	Série2
1	1520 - excrétion ++ - rétention II à J+ 4	Furosémide - excrétion +	pertes ++ sur 2 jours	pertes ++ à J+ 1	de J+ 1 à J+ 3	- J+ 2, J+ 3 - remontée à J+ 5	J+ 3	J+ 2
2	1520 - excrétion ++ - rétention II modérée	Furosémide - excrétion faible puis augmentation à J+ 4 et J+ 5	excrétion max. à J+ 1 puis décroissante	excrétion peu importante	2 maxima : J+ 2, J+ 4 sans rétention de Na sévère	max. à J+ 3 sans rétention de Na	J+ 3	J+ 2
3	1520 - excrétion ++ - pas de rétention II	Furosémide - excrétion modérée	excrétion en rapport	excrétion en rapport	J+ 3	J+ 2 et J+ 3	J+ 3	J+ 2
4	Furosémide - excrétion ++ - pas de rétention secondaire	1520 - mauvais recueil à J+ 1 - peu de rétention II	pas de pertes	pertes minimes	- précoce (J+ 1) - puis normalisation rapide	- retardé (J+ 4) - avec faible rétention Na	J+ 2	J+ 4
5	Furosémide - excrétion nette - rétention II modérée	1520 - peu d'activité mais mauvais recueil	pas de pertes prolongées	peu d'effet mais mauvais recueil	inexistant (départ élevé)	J + 3	J+ 3	J+ 3
6	Furosémide - excrétion nette à J+ 1 et J+ 2	1520 - excrétion nette à J+ 1 et J+ 2 - puis rétention +++	- excrétion en rapport	- excrétion en rapport - pas d'hyperkaliurie II lors de la rétention Na	peu de réponse	J+ 2	J+ 2	J+ 5

Sujet	SODIUM		POTASSIUM		Hyperaldostéronisme		THA / Na	max
	Série 1	Série 2	Série 1	Série 2	Série 1	Série 2	Série1	Série2
7	1520 - excrétion ++ - pas de rétention secondaire	Furosémide - excrétion modérée - peu de rétention secondaire	- excrétion en rapport	- excrétion en rapport, modérée	- Net, sans rétention sodée	- J+ 2 - Puis remontée à J+ 5	J+ 3	J+ 2
8	1520 - excrétion limitée à J+ 1 - Rétention +	Furosémide - excrétion limitée à J+ 1 - Rétention +	- excrétion limitée à J+ 1 - pas d'effet II	- excrétion limitée à J+ 1 - pas d'effet II	- En 2 temps J+ 1 J+ 4	- En 2 temps J+ 1 J+ 4	J+ 4	J+ 4
9	Furosémide - excrétion limitée à J+ 1 - rétention notable J+ 2 à J+ 4	1520 - excrétion limitée à J+ 1 - pas de rétention secondaire	- hyperkaliurie passagère	- hyperkaliurie passagère	- J+ 3 et J+ 4 - excrétion anormale au départ	- J+ 3 - Mais hyperaldostéronisme au départ	J+ 4	J+ 3
10	Furosémide - pas d'hypernatriurie - assez forte rétention	1520 - excrétion ++ limitée à J+ 1 - rétention II notable	- pas de fuite potassique	- peu de variations	J+ 3	J+ 2 et J+ 5	J+ 2	J+ 3
11	1520 - Forte excrétion - rétention II prolongée mais excrétion > 70 mEq	Furosémide - activité modeste sur l'excrétion de Na	- hyperkaliurie à J+ 1 - Fuite de K secondaire	- rétention paradoxale à J+ 1 - pas de fuite de K II notable	- en 2 temps : J+ 3 J+ 5	- en 2 temps : J+ 1 J+ 5	J+ 3	J+ 4

Sujet	SODIUM		POTASSIUM		Hyper Aldostéronisme		THA / Na max.	
	Série 1	Série 2	Série 1	Série 2	Série 1	Série 2	Série1	Série2
12	Furosémide -excrétion basse à J+ 1 - peu de rétention II	1520 - excrétion assez faible - rétention +	- très fortes variations	- pas d'hyperkaliurie prolongée	- en 2 temps : J+ 1 J+ 3	- en 2 temps : J+ 1 J+ 4	J+ 2	J+ 4
13	1520 - excrétion sur 2 jours - peu de rétention II	Furosémide - excrétion limitée à J+ 1 - peu de rétention II	- hyperkaliurie passagère	- pas d'hyperkaliurie	J+ 3	- J+ 3 - très modéré	J+3	J+ 3
14	Furosémide - excrétion faible - rétention à J+ 2	1520 - excrétion ++ - peu de rétention secondaire	- Variations ++ de la Kaliurie	- peu de variations	- précoce : J+ 1 J+ 2	- retardé : J+ 3 J+ 4	J+ 2	J+ 3
15	1520 - pas d'efficacité sur l'excrétion - rétention ++	Furosémide - pas d'efficacité sur l'excrétion - rétention ++	- Fuite de K faible	- Fuite de K très faible	- Précoce, avec nette rétention sodée	- Précoce, avec rétention sodée	J+ 2	J+ 2
16	Furosémide - excrétion modérée à J+ 1 - pas de rétention II	1520 - excrétion ++ à J+ 1 - pas de rétention II	pas de fuite de K	pertes notables de K	- précoce - peu important	- en 2 temps : J+ 2 J+ 4	J+ 1	J+ 4
17	1520 - excrétion +++ - pas de rétention secondaire	Furosémide - excrétion faible - rétention II prolongée mais peu importante	Hyperkaliurie en rapport, prolongée	pas d'hyperkaliurie secondaire	J+ 3 J+ 4	- en 2 temps : J+ 2 J+ 4	J+ 4	J+ 2

COMPARAISON EFFICACITE - EFFETS SECONDAIRES

Sujet	lère Série	Efficacité	Effets secondaires (hyperkaliurie et rétention sodée secondaires)
1	1520	1520 > Furosémide	égaux
2	1520	1520 > Furosémide	1520 < Furosémide
3	1520	1520 > Furosémide	égaux
4	Furosémide	Furosémide > 1520	Furosémide < 1520
5	Furosémide	Furosémide > 1520	Furosémide < 1520
6	Furosémide	1520 > Furosémide	Furosémide < 1520
7	1520	1520 > Furosémide	égaux, peu importants
8	1520	1520 = Furosémide	égaux, peu importants
9	Furosémide	1520 = Furosémide	1520 < Furosémide peu importants
10	Furosémide	1520 > Furosémide	égaux limités au Sodium
11	1520	1520 > Furosémide	Furosémide < 1520
12	Furosémide	Furosémide > 1520	Furosémide (hyper Kaliurie) = 1520 (hypo Natriurie)
13	1520	1520 > Furosémide	égaux, très modérés
14	Furosémide	1520 > Furosémide	1520 < Furosémide peu importants
15	1520	pas d'efficacité dans les 2 séries	égaux : rétention sodée
	(sujet diabétique en voie d'équilibration)		
16	Furosémide	1520 > Furosémide	Furosémide < 1520
17	1520	1520 > Furosémide	Furosémide < 1520

CONCLUSIONS

Après avoir rappelé quelques notions de physiologie rénale en rapport avec l'étude des diurétiques et effectué une revue rapide des principaux diurétiques actuellement utilisés en thérapeutique, nous nous sommes attachés à l'étude d'un nouveau diurétique sulfamidé, non thiazidique : le chloro - 4 N - (Méthyl - 2 Indolinyl) Sulfamoyl - 3 Benzamide ou 1520 SE. Les différentes études présentées dans ce travail ont porté sur 67 malades :

- 27 malades étudiés en aigu, traités par des doses de 1520 SE comprises entre 2,5 et 40 mg.

- 40 malades étudiés en sub - chronique, dont II hypertendus et 26 cardiaques décompensés, traités par des doses de 1520 SE comprises entre 5 et 60 mg, la durée du traitement variant de 2 à 6 jours.

I) Activité du Produit

L'activité diurétique du produit s'exerce à des doses très faibles : 2,5 mg est déjà une posologie diurétique.

- Ce diurétique est remarquable par 3 caractéristiques :

  . Puissance
  . Grande rapidité d'action
  . Longue durée d'action.

- Le 1520 SE agit pendant toute la durée du traitement et l'activité se prolonge I à 3 jours après l'arrêt du traitement.

- Les résultats ont été favorables chez les hypertendus et les cardiaques décompensés : en quelques jours, le 1520 SE provoque une augmentation importante de la diurèse, une forte perte de poids et fait preuve en outre chez les hypertendus d'une action hypotensive incontestable.

2) Tolérance et effets secondaires du 1520 SE

— On n'a retrouvé aucun des effets que peuvent provoquer les sulfamides :

- Aucune éruption cutanée n'a été signalée
- La tolérance digestive a toujours été parfaite
- Rien n'a été signalé sur les plans hépatique et hématologique

— Parmi les effets possibles des diurétiques sulfamidés de la famille des Benzothiadiazines et dérivés, l'un domine l'expérimentation du 1520 SE :

C'est l'hypokaliémie, dont le risque est inhérent au mode d'action de ce médicament. L'hypokaliémie n'est cependant importante qu'avec de très fortes doses du produit.

On a noté également, surtout chez les hypertendus, une tendance à l'hyperuricémie qui n'a pas été retrouvée chez les cardiaques.

Par ailleurs, la glycémie, la calcémie et l'urée sanguine sont le plus souvent restées stables.

— Au total, la tolérance clinique a toujours été excellente, et sur le plan biologique, les effets secondaires particuliers aux Benzothiadiazines et dérivés ne sont nets qu'avec des doses de 1520 SE supérieures à la dose thérapeutique utile.

3) Espoirs thérapeutiques

- Le 1520 SE, du fait de sa puissance, peut constituer un élément de choix de la thérapeutique anti-oedémateuse, en particulier dans les cardiopathies décompensées avec oedèmes périphériques et viscéraux.

- Le 1520 SE, du fait de sa longue durée d'action, administré régulièrement à des doses plus faibles, peut se révéler très intéressant dans le traitement de la maladie hypertensive essentielle.

Il est en effet logique, dans le traitement de la maladie hypertensive essentielle, de ne pas provoquer de pic trop important de

diurèse qui ne manquerait pas de produire un effet rebond par stimulation d'hormone anti-diurétique, mais de maintenir un niveau d'activité régulièrement satisfaisant au cours du nycthèmère.

- Il sera nécessaire d'associer à cette thérapeutique un facteur d'épargne potassique, surtout dans son utilisation au long cours.

Vu, le Président de Thèse
Professeur J.C. LEGRAND

Vu, le Doyen
M. CASTAIGNE

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- BAER (J. E.) et BEYER (K. H.)
Rénal Pharmacology
Ann. Rev. Pharmacol., 1966, 6, p. 261.

- BEYER (K. H.)
The mechanism of action of chlorothiazide
Ann. N. Y. Acad. Sci., 1958, 71, p. 363 - 379.

- BOUSQUET (M.)
Le système Rénine Angiotensine Aldostérone
Concours médical du 22. 11. 1969 - 91 - 8, p. 1516/1520.

- BREST (A. N.), SELLER (R.), RAMIREZ (O.), ONESTI (G.) et MOYER (J. H.)
Comparative diuretic efficacy of Furosémide
The journal of New Drugs Nov. Dec. 1965, p. 329/332.

- CAFRUNY (E. J.) et ROSS (C.)
Involvement of the distal tubule in diuresis produced by Benzothiadiazines
J. Pharmacol. exp. thérap., 1962, 137, p. 324 - 328.

- CAFRUNY (J. E.), CHO (K. C.) et GUSSIN (R. Z.)
The pharmacology of mercurial diuretics
Ann. N. Y. Acad. Sci, 1966, 159, 362 - 374.

- CHUGH (K. S.), GUPTA (K. K.) and CHAUDHURY (R. R.)
A controlled clinical trial comparing the diuretic Ethacrynic acid and Furosemide in patients with congestive heart failure
Ind. Jour. Med. Res. 57. 4 Avril 1969, p. 784/788.

- CROSLEY (A. P. Jr.), CULLEN (R. C.), WHITE (D.), FREEMAN (J. F.) CASTILLO (C. A.) et ROWE (G. G.)
Studies of the mechanism of action of chlorothiazide in cardiac and renal diseases
J. Lab. Clin. Med., 1960, 55, p. 182 - 198.

- DUERR (F.) et KAUFMANN (W.)
Untersuchungen zur diuretischen wirksamkeit von clopamid bei cedemkranken
Dtsch. Med. Wschr. 91, n° 30, 1339 - 44/1966/

- EARLEY (L. E.) et ORLOFF (J.)
Thiazide diuretics
Ann. Rev. Med., 1964, 15, p. 149.

- EARLEY (L. E.)
Diuretics
New England J. Med., 1967, 276, p. 1022.

- FILLASTRE (J. P.)
Hypertension artérielle. Le traitement par les diurétiques
Vie Med., 1967, 48, p. 679.

- FORRESTER (T. M.) et SHIRRIFFS (G. G.)
Frusemide and bendrogluazide in healthy subjects
The lancet, Février 20, 1965, p. 409/411.

- FOURNIER (A.)
La thérapeutique diurétique moderne, bases physiopathologiques
Presse Med., 25 Mars 1970, 78, p. 705.

- FRITEL (D.)
Le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle commune
Revue du Prat., 1964, 13, p. 951.

- GERMOUTY (J.), PONCEY (C.) et DEMONET (B.)
Les diurétiques ont-ils un intérêt dans le traitement des insuffisances respiratoires chroniques ?
Semaine thérapeutique de Janvier 1968, 44ème année n° 1, p. 31 à 34.

- GIROUD (J. P.) et SCHMITT (H.)
Données actuelles sur la pharmacologie des diurétiques
Thérapie, 1968, XXIII, p. 261 - 327.

- GOLD (H.), KWIT (N. T.), GOLFINOS (A.), MEHTA (D.) et MESSELOFF (C.)
Human biossay of trichlormethiazide for diuretic efficacy by oral administration in patients with edema
The journal of clinical pharmacology, Juillet Août 1968, p. 254 à 258.

- GOLD (H.), MESSELOFF (C.), MEHTA (D.), KWIT (N. T.), GOLFINOS (A.), ZAHM (W. N.), GOESSEL (E.), et MORRIS (A.)
Doses the amount of edema in patients affect the magnitude of response to a dose of a diuretic acting on the renal tubules
The journal of Clinical Pharmacology Novembre-Décembre, 1969, p. 374/383.

- HALPERN (B. N.), MEYER (P.), LAGRUE (G.) et MILLIEZ (P.)
Pathologie expérimentale, augmentation de la teneur des parois artérielles en sodium, en fonction de la durée de l'hypertension artérielle expérimentale
Société de Biologie "compte-rendus des séances et mémoires 157, 1963, p. 1909.

- HEINEMANN (H. O.), DEMARTINI (F. E.) et LARAGH (J. H.)
The effect of chlorothiazide on renal excretion of electrolytes and free water
Amer. J. Med., 1959, 26, p. 853 - 861.

- HIMBERT (J.)
La place des diurétiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque
In l'insuffisance cardiaque, Ed. Sandoz, 1967, p. 305.

- HOLZGREVE (H.) et LOESCHKE (K.)
Natrium, Kalium und chloridgleichtgewicht Konzentrationen im proximalen Konvolut der Rattenniere nach Gabe von diuretica
Pflügers Ach. Physiol., 1967, 294, R 22 - 23

- HUTCHEON (D. E.) et LEONARD (G. Bl.)
Therapeutic efficacy of diuretics with different durations of action
Jama, aug. 24, 1963, p. 640/642.

- IMBS (J. I.)
Rénine plasmatique et hypertension artérielle
Gazette Médicale de France, Tome 76, n° 5 du 15. 2. 1969, p. 979/988.

- IMBS (J. I.) et BLOCH (R.)
Effets diurétiques du Chlorothiazide et du Furosémide
Journ. Med. de Strasbourg, 2ème année, n° 4 Avril 1971, p. 385/389.

- JOHNSTON (L. C.) et GRIEBLE (H. C.)
Treatment of arterial hypertensive disease with diuretics
Arch. Intern. Med., 1967, 119, p. 225.

- KIRKENDALL (W. M.) et STEIN (J. H.)
Clinical pharmacology of furosemide and ethacrynic acid
Am. J. Cardiol. 22, n° 2, 162 - 67/1968/

- KWIT (N. T.), MEHTA (D.), GOLFINOS (A.), MESSELOFF (C.), KRAMER (M. L.) et GOLD (H.)
Biossay of bendroflumethiazide for diuretic efficacy by oral administration in patients with edema of various causes
The journal of New Drugs - Janvier Février 1963, p. 15 à 20.

- LARAGH (J. H.)
The mode of action and use of chlorothiazide and related compound
Circulation, 1962, 26, p. 121 - 132.

- LARRET (A. F.), BABA (W. I.) et WILSON (G. M.)
Localization of the site of action of oral diuretics in the human Kidney
Clin. Sc., 1967, 33, p. 11 - 21.

- LEGRAIN (M.), ANTOINE (B.), CROSNIER (J.), FUNCK - BRENTANO (J. L.), LAGRUE (G.) et PEQUIGNOT (H.)
Progrès récents de la médication diurétique
La Presse Médicale, 1967, 75, p. 861.

- LESCH (M.), CARANASOS (G.H.) et MULHOLLAND (J.H.)
Controlled study comparing ethacrynic acid to mercaptomerin in the treatment of acute pulmonary edem
New Engl. J. Med. 279, n° 3, 115 - 22/1968/

- LIDDLE (G.W.)
Aldosterone antagonists and Triamtérène
Ann. N.Y. Acad. Sci, 1966, 139, p. 466.

- LUDENS (J.H.), HOOK (J.B.), BRODY (M.J.), WILLIAMSON
Enhancement of renal blood flow by furosemide
J. Pharmacol. Exp. Therap. 163 n° 2, 456/460, 1960.

- MAXWELL (M.H.)
Rénine, Angiotensine, Aldostérone et hypertension artérielle
Presse médicale, 1969, 77, p. 1857 (n° 50)
Presse médicale, 1969, 77, p. 2107 (n° 55)

- MENARD (J.), WEIL (B.), SAFAR (M.), FENDLER (J.P.), LEGRAND (J.C.), MEYER (Ph.), VAYSSE et MILLIEZ (P.)
Bases physiopathologiques du diagnostic et du traitement de l'hyperaldostéronisme prima ire. Acquisitions médicales récentes, 1970. L'Expansion, Paris.

- MEYER (Ph.), LAGRUE (G.), CHEVILLARD (C.), SAMARCQ (P.), HALPERN (B.) et MILLIEZ (P.)
Corrélations entre le sodium des parois artérielles, les lésions artérielles et la pression artérielle chez le lapin hypertendu
Extrait de la revue française d'études cliniques et biologiques 1965, n° 6, volume X, pages 640/646.

- MEYER (Ph.), ALEXANDRE (J.M.), DEVAUX (C.), LEROUX-ROBERT (C.) et MILLIEZ (P.)
Détermination de l'activité rénine plasmatique chez 261 hypertendus
La Presse Médicale du 24.9.1966, n° 40, p. 2025/2030.

- MILLIEZ (P.) et LAGRUE (G.)
Rein et oedèmes
Gaz. Med. de France, 1962, p. 1833.

- MOREL (F.), de ROUFFIGNAC (C.) et LECHENE (Cl.)
Rôle physiologique du segment grêle des néphrons dans le mécanisme de concentration de l'urine.
In actualités néphrologiques de l'hôpital Necker, p. 233, Flammarion édit., Paris, 1968.

- MORRIN (P.)
The effect of furosemide, a new diuretic agent, on renal concentrating and diluting mechanisms
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, volume 44 (1966) p. 129/137.

- MULLER (A.F.)
Effets prévisibles désirables et indésirables des traitements diurétiques
Schweiz. Med. Wschr. 98, n° 20, 737 - 43/1968/

- NENNA (A. D.) et CAQUET (R.)
risques liés à l'emploi des diurétiques
Revue du Prat., 1965, 15, p. 1386.

- OLESEN (K. H.)
A comparison of the diuretic action of mercaptomerin, ethacrynic acid and furosemide in congestive heart failure
Acta Med. Scand., 1970, 187, p. 391/399.

- PAILLARD (M.), KUNTZIGER (H.) et AMIEL (Cl.)
Rein et bilan du sodium
Revue du Prat., Janvier 1971, p. 271 - 286.

- PITTS (R. F.)
Physiology of the kidney and body fluids
Edit. Year book Medical Publischers, Chicago, 1968.

- PROCTOR (J. D.) et WASSERMAN (A. J.)
A clinical comparison of ethacrynic acid, hydrochlorothiazide, and triamterene. By permutation trial
The Journal of Clinical Pharmacology, Mars - Avril 1968, p. 118 à 125.

- RADO (J. P.), SZENDE (L.), TAKO (J.), BANOS (C.) et BORBELY (L.)
Further studies on the sites of action of clopamide and furosemide
J. Clin. Pharmacol. 9, n° 2, 99 - 103/1969/

- RADO (J. P.), SZENDE (L.), TAKO (J.) et BORBELY (L.)
Studies on the sites of action of ethacrynic acid and furosemide during angiotensin infusion
The Journal of clinical pharmacology, Novembre - Décembre 1970, p. 375/381.

- RECTOR (F. C. Jr.), CARTER (N. W.) et SELDIN (D. W.)
Mechanisms of bicarbonate reabsorption in proximal and distal tubules of Kidney
J. Clin. Investigation, 1965, 44, p. 278.

- REUBI (F.)
Symposium consacré à l'acide éthacrynique et à la furosémide
J. d'urologie et de néphrologie 72 - n° 9, 1966, p. 565/568.

- ROSS (C. R.) et CAFRUNY (E. J.)
Blokade of the diuretic action of benzothiadiazines
J. Pharmacol. exp. Therap., 1963, 140, p. 125 - 132.

- SAVINI (E. C.)
Etude des diurétiques par une méthode de compensation automatique des pertes hydrosalines
Thérapie 1967, 22 - 203 - 205

- SCHWARTZ (W. B.), VAN YPERSELE DE STRIHOU (C.) et KASSIRER (J. P.)
Role of anions in metabolic alcalosis and potassium deficiency
New Engl. J. Med., 1968, 279, p. 630.

- SELDIN (D. W.), EKNOYAN (G. , SUKI (W.) et RECTOR (F. C.)
Localization of diuretic action from the pattern of water and electrolyte excretion
Ann. N. Y. Acad. Sci, 1966, 139, p. 328.

- SENFT (G.), MONSKE (K.), SCHULTZ (G.) et HOFFMANN (M.)
Der einfluss von hydrochlorothiazid und anderen sulfonamidierten diuretica auf die 3' - 5 ' AMP Phosphodiesterase. Aktivität in der Rattenniere
Arch. PharmaK exp. Path., 1968, 259, p. 344 - 359.

- STRIBRNA (J.) et SCHUCK (O.)
The problem of determining the site of action of diuretics on tubular sodium reabsorption in man
Possibility of affecting different parts of the nephron by the same diuretic
Int. J. Clin. Pharmacol. 1 , 6 - (1968), p. 504/513.

- SULLIVAN (L. P.) et PIRCH (J. H.)
Effect of Bendroflumethiazide on distal nephron transport of sodium, potassium an chloride
J. Pharmacol. exp. Therap., 1966, 151, p. 168 - 179.

- TERRY (B.), HIRSCH (G.) et HOOK (J. B.)
Characterization of the natriuretic action of clopamide (DT - 327)
Europ. Pharm. J. 4. n° 3, 289/297, 1968.

- TRUCHOT (M. R.) et BRETTE (R.)
L'amiloride (MK 870)
Diurétique épargnant le potassium
Revue Lyonnaise de Médecine - Août - Septembre 1970, p. 563/566.

- VANDER (A. H.), MALVIN (R. L.), WILDE (W. S.) et SULLIVAN (L. P.)
Localization of the site of action of chlorothiazide by stop - flow analysis
J. Pharmacol. Exp. Therap., 1959, 125, p. 19.

- VAN YPERSELE DE STRIHOU (C.)
Le rôle de l'anion chlorure en physiologie rénale, p. 158, Paris, Maloine, Ed. Arscia, Bruxelles, 1966.

- VELTKAMP (U.), MUYSERS (K.), SMIDT (U.)
Der einfluss von furosemid auf den respiratorischen gasaustausch und den saeure-basenhaushalf
Arzneimitten Forsch 18, n° 9, 1207 - 1209, 1968.

- WALKER (W. G.)
Indications and contraindications for diuretic therapy
Ann. N. Y. Acad. Sci, 1966, 139, p. 481.

R 55-97 JUIN 1972